

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Klinik für Neurologie

Auswirkungen coronar-arterieller Bypass-Operationen auf das Zentralnervensystem,
evaluiert anhand neuropsychologischer Testverfahren und diffusions-gewichteter
Magnet-Resonanz-Tomographien.
Eine prospektive Langzeitstudie über drei Jahre

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften in der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Nadine Matatko
aus Witten
2006

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. H.C. Diener
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Januar 2007

Publikationen zur vorliegenden Arbeit:

Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Massoudy P, Forsting M, Diener HC, Jakob H. Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. (2004). A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Eur J Cardiothorac Surg, 25, 791-800.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
2. Klinischer Hintergrund und Stand der Forschung	8
2.1. Koronare Herzkrankheit	8
2.1.1. Definition	8
2.1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren	8
2.1.3. Ätiologie und Pathogenese	9
2.1.4. Therapie	9
2.1.4.1. Allgemeines	9
2.1.4.2. Die aortocoronare Bypass-Operation	9
2.1.5. Klinisches Outcome	11
2.2. Neuropsychologische Befunde bei Patienten nach coronarer Bypass-Operation	12
2.2.1. Kognitive und affektive Beeinträchtigungen	12
2.2.2. Befunde zur Ätiologie der Beeinträchtigungen	16
2.2.3. Forschungsergebnisse der Magnet-Resonanz-Tomographie	21
2.2.4. Zusammenfassung der neuropsychologischen Befunde	24
3. Fragestellungen und Hypothesen	25
3.1. Fragestellungen	25
3.2. Hypothesen	26
3.3. Anforderungen an eine neuropsychologische Testbatterie	27
4. Methoden	28
4.1. Art der Untersuchung und zeitlicher Rahmen	28
4.2. Die Untersuchungen im Detail	29
4.2.1. Die neuropsychologische Untersuchung	29
4.2.1.1. Setting und Ablauf	29
4.2.1.2. Die Testbatterie	29
1. Informationsverarbeitungs – Geschwindigkeit	29
2. Gedächtnistests	30
2.1. Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis für verbales Material	30
2.2. Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis für räumliches Material	30
2.3. Lernfähigkeit und verzögertes Wiedererkennen einer Wortliste	31
3. Logisches Denken	32
4. Räumliches Vorstellungsvermögen	33
5. Affektive Variablen	33
5.1. Befindlichkeit	33
5.2. Depressivität	34
6. Aufmerksamkeit	34
4.2.1.3. Übersicht über die eingesetzten Testverfahren	35
4.2.2. Die diffusionsgewichtete Magnet – Resonanz – Tomographie	36
4.3. Die Patienten – Stichprobe	38

4.4. Statistische Analyse	40
4.4.1. Allgemeines	40
4.4.2. Auswertung der neuropsychologischen Tests	41
4.4.3. Auswertung der chirurgischen und neuroradiologischen Daten	42
4.4.4. Zusammenhänge zwischen Neuropsychologie und Chirurgie	42
4.4.5. Zusammenhänge zwischen Neuropsychologie und Neuroradiologie	43
5. Ergebnisse	44
5.1. Neuropsychologische Befunde	44
5.1.1. Aufmerksamkeit	44
5.1.2. Depression	46
5.1.3. Gedächtnis	47
5.1.4. Logisches und räumliches Denken	52
5.1.5. Zusammenhänge zwischen den kognitiven Leistungen und der Befindlichkeit	52
5.2. Chirurgische Befunde	53
5.3. Befunde der diffusionsgewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie	54
5.4. Zusammenhänge zwischen Neuropsychologie und Chirurgie	58
5.4.1. Allgemeines	58
5.4.2. Zusammenhänge eine Woche nach der Operation	58
5.4.3. Zusammenhänge drei Monate nach der Operation	60
5.4.4. Zusammenhänge drei Jahre nach der Operation	60
5.5. Zusammenhänge zwischen Neuropsychologie und Neuroradiologie	62
5.5.1. Zusammenhänge eine Woche nach der Operation	62
5.5.2. Zusammenhänge drei Monate nach der Operation	63
5.5.3. Zusammenhänge drei Jahre nach der Operation	63
5.6. Zusammenfassung der Ergebnisse	64
6. Diskussion	66
6.1. Allgemeines	66
6.2. Hypothese 1	66
6.3. Hypothese 2	69
6.4. Hypothese 3	71
6.5. Hypothese 4	73
6.6. Hypothese 5	74
6.7. Fazit und Ausblick	80
7. Zusammenfassung	82
8. Literaturverzeichnis	83
9. Abbildungsverzeichnis	90
10. Tabellenverzeichnis	91
11. Anhang	92
12. Danksagung	93
13. Lebenslauf	94

1. Einleitung

Im Laufe der letzten dreißig Jahre wurden die Techniken der Anästhesie und der Chirurgie immer weiter verfeinert, so dass die Mortalitätsrate bei den weltweit etwa 800 000 Patienten, die sich einer coronaren arteriellen Bypass – Operationen unterziehen, stetig gesunken ist. (Roach et al., 1996). Auch Patienten über 80 Jahre können sich heute diesem schweren Eingriff aussetzen. Im Risiko-Nutzen-Vergleich wird daher die Morbiditätsrate ein zunehmend wichtiger Faktor.

Obwohl neurologische Komplikationen nach einer coronaren Bypass – Operation (Stroke, transiente ischämische Attacken, Delirium etc.) mit in der Literatur angegebenen 5-8% als eher selten einzustufen sind, mehren sich seit etwa 20 Jahren Hinweise darauf, daß nach einer solchen Operation neuropsychologische Auffälligkeiten bei einem Großteil der Patienten auftreten (Shaw et al., 1985;1987b).

Milde subklinische intellektuelle Leistungsminderungen werden im klinischen Alltag oft übersehen, stellen aber eine Beeinträchtigung der Lebensqualität für die Patienten dar.

In der Literatur wird seit längerer Zeit über das Ausmaß und die Ätiologie neuropsychologischer Störungen nach coronarer Bypass-Operation diskutiert.

Um sensitive Indikatoren für cerebrale Verletzungen zu finden, sind die verschiedensten Techniken angewandt worden, darunter auditorisch evozierte Potentiale (Toner et al., 1993), Serum-Untersuchungen des Proteins S100 (Wong et al., 1999), quantitative Elektroenzephalogramme (QEEG) (Vanninen et al., 1998), Messungen des cerebralen Blutflusses (Smith et al., 1986), transcranielle Doppler Ultrasonographien (Barbut et al., 1996) und viele weitere Verfahren.

Die Magnet-Resonanz-Tomographie ist nur in sehr wenigen Studien eingesetzt worden, obwohl sie sich sehr gut eignet, um cerebrale Störungen aufzudecken (Toner et al., 1994).

Die diffusions-gewichtete Magnet-Resonanz-Tomographie stellt nun ein Verfahren zur sehr frühen Erfassung selbst kleinster cerebraler Ischämien dar.

Bisher gibt es nur wenige Studien, die dieses Verfahren eingesetzt haben. (Bendszus et al., 2002; Restrepo et al., 2002) Diese sind aber – im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit – nicht in dem Rahmen prospektiv angelegt, daß auch noch nach drei Jahren Untersuchungen vorgenommen wurden, sie bewegen sich im Rahmen von bis zu neun Tagen nach der Operation. Zudem ist die Stichprobe kleiner bzw. die Testbatterie weniger umfangreich.

Die vorliegende Arbeit verfolgt insgesamt zwei Ziele:

Zum einen soll geklärt werden, welche neuropsychologischen Defizite überhaupt nach einer coronaren Bypass-Operation auftreten und wie diese sich im Laufe von drei Jahren darstellen.

Zum anderen soll mittels der diffusions-gewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie den Ursachen dieser Defizite nachgegangen werden, indem versucht wird, einen Zusammenhang zwischen cerebralen Störungen und neuropsychologischen Auffälligkeiten herzustellen.

Zunächst wird ein kurzer Überblick über coronare Herzkrankheiten und ihre möglichen Behandlungsformen, insbesondere des coronaren Bypass, gegeben.

Anschließend folgt eine Darstellung des momentanen Forschungsstandes zu neuropsychologischen Defiziten in den verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen nach einer coronaren Bypass-Operation sowie zu bisherigen Läsions-Befunden durch MRT – Studien.

Im Abschnitt „Methoden“ wird die Patientenstichprobe vorgestellt sowie der Untersuchungsablauf und die eingesetzten Verfahren detailliert beschrieben.

Die Ergebnisse der Neuropsychologie sowie der Chirurgie und Neuroradiologie werden dann zunächst einzeln dargestellt, anschließend werden die Zusammenhänge aufgezeigt. Schließlich werden die ermittelten Befunde diskutiert und in den bisherigen Forschungsstand eingeordnet. Zusammenfassung und Ausblick schließen sich an.

2. Klinischer Hintergrund und Stand der Forschung

2.1. Koronare Herzkrankheit

2.1.1. Definition

Unter der koronaren Herzkrankheit faßt man Erkrankungen der Herzkranzgefäße (Koronarien) zusammen, die zu vorübergehenden und bleibenden Durchblutungsstörungen und auch zum Untergang von Herzmuskulatur (Myokard) führen können.

Man unterscheidet die rechte (arteria coronaria dexter) und die linke (arteria coronaria sinistra) Koronararterie, von diesen zweigen zahlreiche kleinere Arterien ab, die den Herzmuskel wie ein feinverästeltes Netz durchziehen und die Muskulatur durchbluten. (Rohen, 1990; Waldeyer & Mayet, 1986).

Verengungen der Herzkranzgefäße beeinträchtigen die Durchblutung des Herzmuskels, und es kommt zu einem Sauerstoffmangel, der als Brustschmerz, Druck- oder Engegefühl verspürt wird.

Man unterscheidet folgende einzelne Krankheitsbilder der koronaren Herzkrankheit:

- Instabile Angina Pectoris (Engegefühl in der Brust; erstmaliges Auftreten)
- Stabile Angina Pectoris (Krankheitsbild schon über Monate stabil)
- Asymptotische Myokardischämie (Durchblutungsstörung ohne Beschwerden)
- Akuter Myokardinfarkt (Herzinfarkt)
- Zustand nach Myokardinfarkt
- Plötzlicher Herztod

2.1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren

Die koronaren Herzkrankheiten sind die häufigsten Erkrankungen des Herzens. In Deutschland sterben jährlich 180.000 Patienten an einer solchen Erkrankung. Damit zählen Herzkrankheiten zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland, 1997 waren 20,7 % aller Todesfälle darauf zurückzuführen (Wink, 2001).

Seit längerem sind eindeutige Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung bekannt. Darunter fallen Fettstoffwechselstörungen, Rauchen, Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus und auch Bewegungsmangel und Streß sowie familiäre Vorbelastungen.

Das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken, steigt zudem mit zunehmendem Alter, und ist bei Männern gegenüber Frauen erhöht (Kaltenbach, 2000).

2.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Koronare Herzkrankheiten können nicht auf eine einheitliche Ursache zurückgeführt werden.

Bei etwa 95% der Betroffenen wird diese Krankheit aber durch eine Arteriosklerose verursacht, die durch viele verschiedene Faktoren entstehen kann (Wink, 2001).

Ausgelöst wird der Prozeß der Sklerosebildung durch einen Endothelschaden, zu dem die oben genannten Risikofaktoren, wie etwa Bluthochdruck oder Diabetes, führen können. Einengungen einer Herzkranzarterie führen zu Kollateralen und Anastomosen, d.h. die Versorgung nach der Einengung erfolgt vom selben Gefäß über neue Gefäße (Kollateralen) oder durch Verbindungen mit einem anderen Gefäß (Anastomosen).

Dadurch kann bei einem Verschuß der Herzkranzarterie Herzmuskelgewebe erhalten bleiben, eine normale Durchblutung wird dadurch aber nicht garantiert.

Bis zu einem gewissen Grad kann der Körper Gefäßverengungen ausgleichen, ab etwa 30% Verengung kann es zu Folgeerkrankungen wie Hypertonie kommen (Wink, 2001).

Stirbt durch einen vollständigen Gefäßverschuß infolge einer Ischämie Gewebe ab, spricht man von einem Infarkt. Herzmuskulatur kann sich nicht regenerieren und wird nur durch funktionell minderwertiges Narbengewebe ersetzt.

2.1.5. Therapie

2.1.5.1. Allgemeines

Neben der Verminderung von Risikofaktoren und der medikamentösen Therapie sind sowohl interventionelle als auch operative Verfahren entwickelt worden, um die Durchblutung des Herzens zu verbessern (z.B. Ballon-Dilatation, Stent etc.).

Im Folgenden wird nun die aorto-coronare Bypass-Operation genauer dargestellt werden.

2.1.5.2. Die aortocoronare Bypass – Operation

Bei der aorto-coronaren Bypass – Operation wird eine Überbrückung zwischen der Aorta und den Koronararterien angelegt (daher aorto-coronare Bypass – Operation), um das Blut an der Verengung oder dem Verschuß eines Herzkranzgefäßes vorbei zu leiten und die Versorgung des Herzmuskels wieder zu gewährleisten.

Man unterscheidet einen arteriellen (arteria mammaria interna) und einen venösen (vena saphena magna) Bypass; welche Gefäße für den Bypass verwendet werden, hängt zum einen von der Lage und Anzahl der zu überbrückenden Engstellen und zum anderen von der Qualität der Überbrückungsgefäße (z.B. die Länge der A. mammaria) ab.

Venöse und arterielle Bypässe können auch zusammen bei einem Patienten gelegt werden. Eine Bypass-Operation wird in der Regel durchgeführt bei Verengungen im Hauptstamm, hochgradigen Verengungen im linken Herzkranzgefäß (das zwischen den beiden Herzkammern verläuft), eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer, bei Mehrgefäßerkrankungen (d.h. zwei oder drei der großen Herzkranzgefäße sind verschlossen und die Verengung des absteigenden Asts der linken Koronararterie beträgt mehr als 95%) oder wenn die Anzahl, Lage und das Ausmaß von Verengungen im Gefäß keine Ballondilatation zulassen (Mora, 1995).

Eine Bypass – Operation dauert etwa 3 bis 6 Stunden und läuft folgendermaßen ab:

Zunächst wird der Brustkorb geöffnet, indem das Sternum durchtrennt wird. Anschließend wird durch Fettgewebe und den Herzbeutel das Herz freigelegt und an die Herz – Lungen – Maschine angeschlossen. Dazu werden Kunststoffschläuche sowohl in die Aorta als auch in die beiden Hohlvenen eingeführt und die Verbindung der Aorta zum Herzen abgeklemmt. Das Herz wird somit nicht mehr durchblutet, die Stilllegung des Herzens erfolgt durch das Einleiten einer kalten Speziallösung in das Herz.

Nach dem Herzstillstand übernimmt die Maschine vollständig die Funktion des Herzens und der Lunge. Aus den Hohlvenen wird das sauerstoffarme Blut in die Maschine eingesaugt, dort gekühlt, vom Kohlendioxid befreit, mit Sauerstoff angereichert und über die Aorta in den Körper zurückgepumpt. Das Blut wird also am Herzen vorbei in die Organe des Körpers geleitet.

Damit das Blut in den Schläuchen nicht gerinnt, wird dem Patienten vor dem Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine Heparin verabreicht. Die Kühlung des Blutes führt dazu, daß die Organe weniger Sauerstoff benötigen, damit sollen mögliche Schädigungen des Gewebes aufgrund von Sauerstoffmangel verhindert werden.

Wird nun eine Beinvene als Bypass-Gefäß verwendet, so wird an der Innenseite des Unterschenkels die große Beinvene freigelegt und entnommen. Zusätzlich kann es manchmal nötig sein, weitere Venen (etwa des anderen Beines oder des Oberschenkels) zu entnehmen, je nachdem, wie viele Bypässe gelegt werden sollen.

Die Vene aus dem Unterschenkel wird in ca. 10cm lange Stücke geschnitten und dann als Bypass-Gefäß aufgenäht. Hierzu wird das verengte oder verschlossene Herzkranzgefäß

jenseits der Verengung geöffnet. Mit feinsten Nähten wird ein Ende der Vene an die Aorta und das andere jenseits der Verengung an das Herzkranzgefäß angenäht.

Die Zahl der Bypass-Gefäße, die angenäht werden müssen, variiert zwischen eins und fünf und hängt von der Anzahl der Verengungen oder Verschlüsse ab.

Sind alle Bypass-Gefäße angelegt und die Nahtstellen blutdicht verschlossen, wird das in der Herz-Lungen-Maschine zirkulierende Blut wieder erwärmt, die Aortenklemme entfernt und das Herz wieder mit Blut versorgt, so daß es sich erwärmt und seine normale Pumpfunktion wieder übernehmen kann.

Sobald das Herz wieder schlägt, wird die Herz-Lungen-Maschine langsam abgeschaltet. Die künstliche Beatmung wird solange fortgesetzt, bis die Lungen eine normale Atmung gewährleisten.

Abschließend werden ein feines Kabel für einen Sicherheitsschrittmacher angeschlossen und die Drainage-Schläuche gelegt. Das Sternum wird durch Drähte wieder fest zusammengefügt. Fäden und Klammern in der Wunde über dem Sternum werden zehn Tage nach der Operation entfernt, das Sternum selbst benötigt für seine vollständige Heilung aber etwa zwei Monate (nach Mora, 1995).

2.1.9. Klinisches Outcome

Die Operationssterblichkeit liegt zwischen 0,2% und 6,5% und hängt von der Größe des durchgemachten Infarktes, von der Instabilität der Angina Pectoris und von der eingeschränkten Funktion der linken Herzkammer, außerdem von dem Vorliegen einer Zuckerkrankheit sowie dem Alter ab. In 2% - 5% muß nach einer Bypass – Operation mit einem Herzinfarkt gerechnet werden (Wink, 2001). Bei übergewichtigen Patienten kann es zu Lungenentzündungen kommen, zudem treten oft Blutdruckregulationsstörungen auf.

Ein Jahr nach der Operation muß mit einem Verschuß der Venenbrücken bei etwa 10% bis 20% der Patienten gerechnet werden. Nach fünf Jahren sind etwa 25% und nach zehn Jahren etwa 50% der Venenbrücken verschlossen (Wink, 2001).

Trotzdem hat die Bypass – Operation im Vergleich zu einer rein medikamentösen Behandlung eine deutlich lebensverlängernde Wirkung, etwa 90% der operierten Patienten ist nach fünf Jahren noch am Leben und bleibt von einem Herzinfarkt verschont. Negativ wirken sich ein Diabetes, höheres Lebensalter, Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie aus.

2.2. Neuropsychologische Befunde bei Patienten nach einer Bypass-Operation

Im Folgenden werden die bisherigen Forschungsergebnisse zu neuropsychologischen Defiziten nach coronarer Bypass-Operation dargestellt und bisherige Erkenntnisse zur Ätiologie aufgezeigt.

2.2.1. Kognitive und affektive Beeinträchtigungen

Schon 1987 haben Shaw et al. eine prospektive Studie zu kognitiven Defiziten nach coronarer Bypass-Operation vorgestellt. Die 259 Patienten wurden über ein halbes Jahr hinweg mit einer zehn Tests umfassenden neuropsychologischen Testbatterie untersucht.

57% der Patienten zeigten auch nach einem halben Jahr noch kognitive Defizite, die zu diesem Zeitpunkt aber insgesamt als mild einzustufen waren. Vergeßlichkeit, mentale Verlangsamung und Konzentrationsschwierigkeiten waren die häufigsten Beschwerden (Shaw et al., 1987a).

Seitdem gab es viele Fortschritte auf dem Gebiet der Anästhesie und der Chirurgie, trotzdem mehrten sich die Hinweise, daß auch noch heute neuropsychologische Defizite nach einer coronaren Bypass-Operation auftreten.

McKhann et al. (1997a) konnten zeigen, daß vor allem das verbale Gedächtnis, aber auch die Aufmerksamkeit und sprachliche sowie visuokonstruktive Fähigkeiten bei 10% der Patienten auch nach einem Jahr noch eingeschränkt sind, einen Monat nach der Operation weisen sogar über zwanzig Prozent der Patienten kognitive Defizite in den genannten Bereichen auf.

Walzer et al. (1997) berichten dagegen, daß sich unmittelbar nach der Operation bei den meisten Patienten Defizite in den Bereichen Wortflüssigkeit, Gedächtnis, Visuokonstruktion, Mathematik und Orientierung zeigen, die sich aber schon nach fünf bis neun Tagen bei der Mehrheit der Patienten nicht mehr nachweisen lassen.

Die Autoren merken aber selbst kritisch an, daß die verwendeten Testverfahren nicht sensitiv genug waren, um milde neuropsychologische Beeinträchtigungen aufzudecken.

Van Dijk et al. (2000) untersuchten in einer groß angelegten Review-Studie sämtliche im Zeitraum von 1980 bis 2000 erschienenen Studien zu neuropsychologischen Defiziten nach coronarer Bypass-Operation. Von 256 gefundenen Studien erfüllten nur 23 die strengen

Selektionskriterien, die sich weitgehend an den Kriterien von Murkin, Stump, Blumenthal & McKhan (1997) orientierten. Auch die vorliegende Arbeit orientiert sich an diesen Kriterien, auf die im Abschnitt 3.3. noch näher eingegangen wird.

Eine Analyse von sechs gut vergleichbaren Studien ergab, daß 22,5% der Patienten auch noch zwei Monate nach der Operation kognitive Defizite aufwiesen, und zwar in mindestens zwei der neun bzw. zehn geprüften Funktionen (Treasure et al., 1989; Harrison et al., 1989; Pugsley et al., 1994; Toner et al., 1996; Arrowsmith et al., 1998; Braekken et al., 1998).

Harrison et al. (1989) zeigten beispielsweise, daß von den untersuchten 47 Patienten acht Tage nach der Operation etwa 77% bei der motorischen bzw. psychomotorischen Geschwindigkeit sowie dem Lernen einer Wortliste defizitäre Leistungen zeigen. Auch nach acht Wochen sind die Leistungen bei 20% der Patienten beim Lernen einer Wortliste noch vermindert.

Ähnliche Ergebnisse berichten Browne et al., (1999).

Fearn et al. (2001) untersuchten eine Gruppe von 70 Patienten in Abständen von einer Woche, zwei sowie sechs Monaten nach der Operation und konnten zeigen, daß auch noch nach einem halben Jahr die Reaktionszeit, die Wiedererkennungslleistung von Wörtern und Bildmaterial sowie die allgemeine Genauigkeit in der Testbearbeitung bei den Patienten signifikant schlechter ist als präoperativ. Die Patienten berichteten zudem selbst über Gedächtnisprobleme, Konzentrationsschwierigkeiten und Aufmerksamkeitsprobleme.

Trotzdem muß betont werden, daß sich die massiven Beeinträchtigungen, die eine Woche nach der Operation vorlagen, nach zwei Monaten größtenteils zurückgebildet haben.

Mit zunehmenden Perfusions-Eingriffen (zehn oder mehr Interventionen) während der Operation kommt es verstärkt zu neuropsychologischen Beeinträchtigungen, und zwar beim Lernen einer Wortliste sowie der Zahlenspanne und der visuellen Spanne. Diese Defizite bestehen auch noch nach drei Monaten, wie Borger et al. (2001) zeigen konnten.

Die bislang umfassendste Untersuchung stammt von Newman et al. (2001), die 261 Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren untersucht haben.

Sie konnten zeigen, daß zum Verlegungszeitpunkt über die Hälfte der Patienten (53%) kognitive Defizite (definiert durch eine Verschlechterung von einer SD in mindestens einer der vier erfaßten kognitiven Bereiche) aufweisen, nach sechs Wochen gilt dies für 36% der Patienten, nach sechs Monaten für 24% und nach fünf Jahren für 42% der Patienten.

Aus neun neuropsychologischen Tests wurden die vier Faktoren „verbales Gedächtnis und Sprachverständnis“, „Abstraktion und visuo-spatiale Orientierung“, „Aufmerksamkeit, psychomotorische Verarbeitung und Konzentration“ und „visuelles Gedächtnis“ gebildet.

Leider weist der Artikel einige Mängel auf. So wird nicht im Einzelnen beschrieben, welche kognitiven Funktionen sich wie verändern. Betrachtet man die absoluten Zahlen (Mittelwerte der Gesamtstichprobe), so fällt auf, daß die Patienten zum Zeitpunkt der Verlegung nur in der unmittelbaren Wiedergabe einer Geschichte besser sind, alle anderen Werte haben sich verschlechtert. Nach sechs Wochen sind aber in sämtlichen Tests Verbesserungen zu sehen, das gleiche gilt für die Untersuchung nach einem halben Jahr.

Erst nach fünf Jahren verschlechtern sich die Werte wieder. Dies ist aber eher mit dem erhöhten Alter der Patienten zu erklären und nicht mit den Folgen der Operation.

Zudem fehlt eine Kontrollgruppe. Auf das Kriterium einer Verschlechterung von einer Standardabweichung wird weiter unten noch eingegangen werden.

Erst allmählich erscheinen Studien, die auch eine Kontrollgruppe mit einbeziehen. Van Dijk et al. (2004) verglichen Patienten, die mit Herz-Lungen-Maschine operiert wurden (on-pump) mit Patienten, die ohne Maschine operiert wurden (off-pump). Sie konnten zeigen, dass früh-postoperative neuropsychologische Defizite als Prädiktor für kognitive Leistungen nach drei Monaten dienen können, dies gilt vor allem für die on-pump-Patienten. Unabhängig vom Operationsverfahren traten aber bei beiden Gruppen früh-postoperative neuropsychologische Defizite auf.

Kritisch muß angemerkt werden, dass die Patienten einer unterschiedlichen Anästhesie unterzogen wurden, zudem gab es eine hohe drop-out-Rate.

Trotzdem könnte dies unter Einschluß weiterer Stichproben (gesunde Kontrollen und herzkranken Patienten ohne Operation) ein wichtiger Ansatz sein, um den direkten Einfluss operativer Verfahren auf neuropsychologische Leistungsparameter näher zu erforschen.

Entsprechende Untersuchungen mit off-pump-Patienten sind in der Essener Uniklinik bereits angelaufen.

Obwohl es schon lange bekannt ist, daß Patienten nach schweren Eingriffen wie der Bypass – Operation depressiv werden können, setzen nur wenige Studien adäquate Tests zur Erfassung von Depressionen und Stimmungsschwankungen ein.

Und das, obwohl Mallik et al. (2005) zeigen konnten, dass operationsbedingte Depressionen einen großen Einfluss auf die körperliche Verfassung der Patienten auch noch sechs Monate nach der Operation haben.

In einer Studie von Millar et al., (2000) konnte gezeigt werden, daß unterschieden werden muß zwischen Patienten, die schon vor der Operation als depressiv einzustufen sind und denjenigen, die normale Werte aufweisen. So wiesen von den 81 untersuchten Patienten 28% schon vorher hohe Depressionswerte auf. Von diesen zeigten sich 39% sechs Tage sowie sechs Monate nach der Operation depressiv.

Von den 78% der Patienten, die vor der Operation als nicht-depressiv eingestuft wurden, zeigten sich nur 10% nach sechs Tagen und sogar nur 5% nach sechs Monaten auffällig.

Ähnliche Ergebnisse zeigen McKhann et al., (1997).

Sowohl Millar et al. (2000) als auch McKhann et al. (1997) konnten zeigen, daß keine Zusammenhänge zwischen einer Depression und den erhobenen kognitiven Leistungen bzw. den eruierten Veränderungen dieser bestehen.

Kognitive Defizite sind also nicht allein durch depressive Verstimmungen erklärbar.

Es ist schwer, eine adäquate Übersicht über die bisherigen Studien zu geben, die neuropsychologische Defizite nach coronarer Bypass-Operation erfaßt haben.

Dafür gibt es mehrere Gründe.

Zum einen unterscheiden sich die Studien sehr stark in ihrem Design, vor allem in der zeitlichen Konzeption und der verwendeten Testbatterie.

Zum anderen fassen die meisten Studien die neuropsychologischen Testergebnisse oft zu einem „kognitiven Gesamtindex“ zusammen.

Damit ist nicht erkennbar, welche kognitiven Leistungen im Einzelnen beeinträchtigt sind.

Desweiteren gibt es viele verschiedene Definitionen eines neuropsychologischen Defizits. Diese reichen von reinen Mittelwertsvergleichen der gesamten Stichprobe, hin zu einer Verschlechterung der Gesamtstichprobe von mindestens einer Standardabweichung in einem, zwei oder sogar drei Tests, bin hin zu einer Verschlechterung des einzelnen Patienten von 20% bei mindestens 20% der Tests bzw. bei mindestens 2 Tests.

Je nach Kriterium ergeben sich ganz unterschiedliche Größenordnungen der Defizite.

Mahanna et al. (1996) wandten fünf verschiedene Kriterien auf ihren eigenen Datensatz an. Direkt zum Verlegungszeitpunkt schwankten die Zahlen zwischen 66% und 15,3% (Prozentsatz der Patienten, die eine Verschlechterung aufwiesen im Vergleich zur Baseline), nach sechs Wochen zwischen 34% und 1,1% und nach sechs Monaten zwischen 19,4% und 3,4%, an ein und der selben Stichprobe!

Daher ist es auch so schwer, bisher erschienene Studien miteinander zu vergleichen. In der letzten Zeit hat sich das Kriterium der Standardabweichung (mindestens 1 SD Abweichung in mindestens zwei Tests) zunehmend durchgesetzt.

Die oben zitierten sechs Studien haben ebenfalls alle dieses Kriterium verwendet, gleiches gilt für die bereits erwähnte Studie von Newman et al. (2001).

Mahanna et al. (1996) sowie van Dijk et al. (2000) weisen aber darauf hin, daß dieses Kriterium willkürlich ist und mögliche Übungseffekte nicht berücksichtigt.

Jedes der oben beschriebenen Kriterien hat bestimmte Vor- und Nachteile, wie van Dijk (2000) in seinem Artikel anschaulich darstellt.

Eine endgültige Lösung ist bislang nicht gefunden worden. Im Abschnitt 4.4.1 wird auf den Vergleich von Gruppenmittelwerten verwiesen, dieses Verfahren eignet sich besser zur Analyse prospektiver Daten.

2.2.2. Befunde zur Ätiologie der Beeinträchtigungen

Seit vielen Jahren wird über die Ursache neuropsychologischer Beeinträchtigungen nach einer coronaren Bypass-Operation diskutiert.

Macroembolien (z.B. Fettpartikel), Microembolien (z.B. Luft), Hypoxie, Entzündungen, Perfusions-Störungen sowie cerebrale Ödeme sind die überwiegend diskutierten Ursachen (Sylvivris et al., 1998; Mutch et al., 1997; Fearn et al., 2001; Hall et al., 1999; Ebert et al., 2001; Degirmenci et al., 1998; Borger et al., 2001; Hammon et al., 1997; Braekken et al., 1998).

Desweiteren sind zunehmend Untersuchungen zur Veränderung des Zellstoffwechsels hinzugekommen, insbesondere wurde das in einer Neuron-spezifischen Form vorkommende Enzym Enolase untersucht, das als nützlicher Marker für das Zellensterben nach Infarkten und Herzstillstand dienen kann (Rasmussen, Christiansen, Hansen & Moller, 1999), aber auch das Verhältnis zwischen N-acetylaspartat und Creatin (Bendzus et al., 2002).

Eine Übersicht über Methoden zur Aufdeckung kognitiver Beeinträchtigungen nach coronarer Bypass-Operation findet sich bei Russell & Bornstein (2005).

Sylvivris et al. (1998) untersuchten 41 Patienten mittels Doppler-Sonographie und konnten zeigen, daß die neuropsychologischen Defizite, die bei 63% der Patienten unmittelbar nach der Operation auftraten, mit Microembolien zusammenhingen, die während der Bypass-

Zeit gemessen wurden. Die absolute Anzahl der Microembolien war zum Zeitpunkt der Entfernung der Aorten-Klemme am größten.

Es blieb unklar, ob es sich bei den Signalen im Doppler um Luftembolien oder kleine Fettpartikel handelte, die jeweils unterschiedliche Folgen im Zentralnervensystem haben. Die Befunde in den MRT-Aufnahmen (siehe auch Abschnitt 2.2.3.) sprechen aber eher für Luftembolien.

Borger et al. (2001) verweisen ebenfalls auf Luftembolien, die bei Eingriffen seitens des „Perfusionisten“ entstehen (Injektion von Medikamenten in den venösen Abschnitt des Bypass-Kreislaufs) und für postoperative neuropsychologische Defizite verantwortlich gemacht werden können. Die Luftembolien können kleine Gefäße verschließen und somit Ischämien auslösen.

Sie unterteilen ihre Stichprobe in Patienten mit weniger bzw. mehr als zehn Eingriffen während der Operation. Die Patienten mit mehr als zehn Eingriffen zeigen beim Lernen einer Wortliste, der Zahlenspanne sowie der visuellen Behaltensleistung auch noch nach drei Monaten signifikant schlechtere Leistungen als die Patienten mit weniger als zehn Interventionen, selbst wenn die längere Bypass-Zeit berücksichtigt wird.

Eine weitere interessante Studie stammt von Hammon et al. (1997). Sie untersuchten die Entwicklung von Operationstechniken zwischen 1991 und 1994 und konnten zeigen, daß bei den Patienten, die 1994 operiert wurden, signifikant weniger Microembolien auftraten als bei den Anfang der 90er Jahre operierten Patienten, und daß neuropsychologische Defizite stark mit der Anzahl der Microembolien korrelieren. So zeigten 29% der Patienten, die 1991 operiert wurden, nach einem Monat kognitive Beeinträchtigungen, aber nur 18% der 1994 operierten Patienten. Welche kognitiven Leistungen beeinträchtigt waren, wird leider nicht deutlich gemacht. Die Verbesserung des Operationsverfahrens umfaßt vor allem die Abklemmtechnik sowie eine Ultraschall-Überwachung der Aorta (bzgl. Arteriosklerose).

Neben diesen Befunden zu Microembolien als Hauptursache für neuropsychologische Leistungsbeeinträchtigungen mehren sich Studien, die eine Hypoxie als Ursache favorisieren.

Ebert et al. (2001) verglichen ebenfalls eine Gruppe von Patienten mit Herzklappen-Ersatz mit einer Gruppe von Patienten mit coronarem Bypass hinsichtlich neuropsychologischer Veränderungen. Sie konnten zeigen, daß Herzklappen-Operationen schwerwiegendere kognitive Beeinträchtigungen nach sich ziehen als Bypass-Operationen, vor allem im Bereich Gedächtnis, und daß diese Defizite sich auch langsamer zurückbilden als bei den

Patienten mit einer Bypass-Operation. Die Autoren schlußfolgern aus den auffällig häufig auftretenden Gedächtnisproblemen, daß Strukturen des medialen Temporallappens während der Operation nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Besonders hippocampale Neuronen sind sehr anfällig für transiente Hypoxien. Für diese interessante These sprechen auch ihre Befunde zum Sauerstoffpartialdruck, der mit niedrigen Werten während der Operation für die Gedächtnisprobleme verantwortlich sein könnte.

Unterstützt werden Ebert et al. (2001) von Nollert et al., (1995), die zeigen konnten, daß Patienten mit postoperativen neuropsychologischen Defiziten während der Operation ein signifikant erniedrigtes oxigeniertes Cytochrome aa³-Minimum aufweisen, das auf eine Sauerstoff-Unterversorgung hindeutet.

Mutch et al. zeigten in ihrer Studie von 1997, daß zumindest beim Tiermodell mit großer Sicherheit von hypoxischen Störungen während einer coronaren Bypass-Operation ausgegangen werden muß. Sie arbeiteten mit sieben Schweinen und verwendeten fMRT – Aufnahmen, um mittels BOLD-Effekt eventuell Hinweise auf cerebrale Hypoxien zu finden. Die Aufnahmen wurden vor der Bypass-Zeit, während der normothermen Bypass-Phase, in 30-Minuten-Intervallen während der hypothermen Bypass-Phase, nach der Wiedererwärmung sowie 15 Minuten nach dem Tod des Tieres gemacht.

Zudem wurde die Sauerstoff-Sättigung beobachtet.

Sie fanden eine verminderte T2 – Signalintensität während der Erwärmungsphase, die von einem Abfall der Sauerstoffsättigung begleitet war. Ein großes Gehirngebiet zeigte zudem temperaturunabhängig eine verminderte Signalintensität. Dies stellt einen direkten Hinweis auf eine Hypoxie während der Bypass-Zeit dar, die laut den Autoren eine Erklärung für die postoperativen neuropsychologischen Defizite beim Menschen sein könnte (Mutch et al., 1997).

Fearn et al. (2001) gingen in einer prospektiven Studie der Frage nach, ob eher Microembolien oder eine Hypoxie für neuropsychologische Defizite verantwortlich zu machen sind.

Die 70 Patienten wurden vor der Operation sowie 1 Woche, 2 Monate und 6 Monate nach der Operation neuropsychologisch untersucht. Während der Operation wurden die mittlere arterielle Flußgeschwindigkeit sowie Embolien mittels Doppler-Aufnahmen registriert und zudem die regionale Sauerstoffsättigung mittels Infrarot-Spektroskopie erfaßt.

Die Autoren konnten zeigen, daß die Sauerstoffsättigung während der Bypass-Zeit stark abfiel (dies sollte man bei einer ausreichenden Perfusion nicht erwarten) und daß zudem bei über der Hälfte der Patienten (57%) mehr als 200 Embolien registriert wurden. Eine

Woche nach der Operation hatten sich alle kognitiven Leistungen verschlechtert, die Reaktionszeit war langsamer und die Genauigkeit vermindert. Nach zwei Monaten verbesserten sich die Leistungen in den kognitiven Bereichen, obwohl die Patienten weiter über Gedächtnisprobleme und Aufmerksamkeitsdefizite klagten. Nach einem halben Jahr war die Genauigkeit und Reaktionszeit immer noch beeinträchtigt, begleitet von einer schlechteren Wiedererkennungsleistung von Wörtern und Bildmaterial.

Dabei zeigten sich Zusammenhänge zwischen den Aufmerksamkeitsdefiziten und den Meßwerten der cerebralen Perfusion (arterieller Druck, Flußgeschwindigkeit etc.) auf der einen Seite und zwischen den Gedächtnisproblemen und den Embolien auf der anderen Seite. Beide Faktoren haben also einen Einfluß auf postoperative kognitive Leistungen.

Ganz ähnliche Ergebnisse konnten Browne et al, (2003) zeigen. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen niedrigerer Sauerstoffsättigung am 5. post-operativen Tag und neuropsychologischen Defiziten zu diesem Zeitpunkt.

Zwei weitere Studien zur Perfusion des Gehirns während der coronaren Bypass-Operation stammen von Degirmenci et al. (1998) und Hall et al. (1999).

Degirmenci et al. (1998) untersuchten eine Gruppe von Patienten eine Woche vor sowie vier bis sechs Wochen nach der Bypass-Operation mit einer SPECT-Kamera sowie mit einer neuropsychologischen Testbatterie. Es zeigten sich postoperativ Defizite im Bereich Gedächtnis, Konzentration und Aufmerksamkeit sowie erhöhte Depressionswerte bei etwa einem Drittel der Patienten. Zudem wurde eine frontale Minderdurchblutung bei den Patienten mit neuropsychologischen Defiziten beobachtet. Diese kann nach Ansicht der Autoren für eine transiente und reversible diffuse Nervenzellschädigung sprechen, eher als für einen permanenten Zelltod. Ein kleiner Teil der Patienten konnte nach fünf Monaten erneut untersucht werden und wies zu diesem Zeitpunkt weder kognitive Defizite noch cerebrale Minderdurchblutungen mehr auf. Die Autoren verweisen aufgrund des kleinen *n* ihrer Stichprobe aber darauf, daß weitere Studien nötig sind.

Hier können Hall et al. (1999) anknüpfen, die in einer ganz ähnlichen Untersuchung bei 40% der 45 Patienten neuropsychologische Defizite zum Verlegungszeitpunkt nachwiesen und darüber hinaus zeigen konnten, daß bei diesen Patienten ein verminderter cerebraler Blutfluß festzustellen ist, und zwar sowohl vor als auch während der Operation. Somit haben Patienten mit einer Minderdurchblutung schon vor der Operation ein erhöhtes Risiko, postoperativ kognitive Leistungseinbußen zu erleiden. Leider wird in dem Artikel nicht deutlich, welche neuropsychologischen Bereiche defizitär sind.

Die bisher zitierten Studien zu Hypoxie und cerebralen Perfusionsstörungen sprechen für eine diffuse, reversible Schädigung der Nervenzellen im Gehirn.

Unterstützung finden diese Befunde von neueren Studien zu neuronalen Zellstoffwechselvorgängen.

So untersuchten etwa Rasmussen et al., (1999) die Konzentration des Nervenzellspezifischen Enzyms Enolase (NSE) im Blutserum von 35 Bypass-Patienten vor sowie 24 bzw. 48 Stunden nach der Operation. Die neuropsychologische Untersuchung fand vor der Operation, zum Verlegungszeitpunkt sowie drei Monate nach der Operation statt.

Interessanter Weise ergab sich eine hohe Korrelation zwischen dem Anstieg der NSE-Werte 24 Stunden nach der Operation und den neuropsychologischen Defiziten zum Verlegungszeitpunkt, die bei knapp 40% der Patienten auftraten. Mit dem Absinken der NSE-Werte besserten sich auch die Leistungen in den erfaßten kognitiven Bereichen.

Wie oben schon dargestellt wurde, handelt es sich bei diesem Enzym um einen nützlichen Marker für den Zelltod nach Infarkten.

In eine ähnliche Richtung weist die Untersuchung von Bendzus et al. (2002). Die 35 Patienten wurden vor und bis zu neun Tage nach der Operation neuropsychologisch untersucht. Zudem wurde mittels der ¹H-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) der Zellstoffwechsel in den Frontallappen beobachtet, im besonderen das Verhältnis von N-acetylaspartat und Creatin (NAA/Cr).

Die Patienten zeigten drei Tage nach der Operation in allen erfaßten kognitiven Bereichen (Aufmerksamkeit und Konzentration, Kurzzeitgedächtnis für visuelles Material, visuo-konstruktive Fähigkeiten sowie psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit) schlechtere Leistungen im Vergleich zur Baseline. Nach neun Tagen waren keine Auffälligkeiten mehr zu beobachten. Das NAA/Cr – Verhältnis war unmittelbar nach der Operation signifikant vermindert und lag nach zwei Wochen wieder im Bereich des Ausgangswertes. Dieses Verhältnis war bei den Patienten mit neuropsychologischen Defiziten stärker vermindert als bei den Patienten ohne kognitive Beeinträchtigungen.

Da die Creatin-Werte konstant blieben, kann von einem Abfall der NAA-Konzentration ausgegangen werden. Im Gegensatz zu dem Enzym Enolase deutet eine reduzierte Konzentration von NAA nicht nur unbedingt auf einen Zelltod hin, sondern auch auf Zellen, die in ihrer Funktion eingeschränkt sind (z.B. bei Patienten mit multipler Sklerose, Arnold et al., 1990).

Es kann also davon ausgegangen werden, daß die verminderte NAA-Konzentration reversibel ist und damit auf eine transiente Störung im Zellstoffwechsel verweist, die ja auch mit einer temporären kognitiven Leistungsverminderung korrelierte.

Für diese Stoffwechselstörung können durchaus auch Microembolien als Ursache in Betracht gezogen werden oder auch entzündliche Prozesse. Bendszus et al. (2002) favorisieren Entzündungsprozesse, da ihre Daten auf Ödeme hinweisen und nicht auf durch Microembolien ausgelöste diffuse cerebrale Hypoxien.

Zusammengenommen gibt es also sowohl Hinweise darauf, daß Microembolien die Ursache für neuropsychologische Beeinträchtigungen nach coronarer Bypass-Operation darstellen als auch Befunde, die eher auf eine Sauerstoffunterversorgung oder auch einen beeinträchtigten Zellstoffwechsel verweisen.

Mit Hilfe der modernen Bildgebung wird seit längerem versucht, diesen unterschiedlichen Forschungsergebnissen näher nachzugehen.

Im Folgenden werden nun einige Befunde der Magnet-Resonanz-Tomographie dargestellt, da sich dieses Verfahren aufgrund seiner guten räumlichen und zeitlichen Auflösung als zunehmend nützlich herausstellt.

2.2.3. Forschungsergebnisse der Magnet-Resonanz-Tomographie

Seit vielen Jahren versucht man mittels Computer-Tomographie, Elektroencephalographie, Spektroskopie und vielen anderen Techniken die Ätiologie der neuropsychologischen Defizite nach coronarer Bypass-Operation zu erklären.

Aufnahmen mit Hilfe der Magnet-Resonanz-Tomographie haben zwar Infarktgebiete, fokale Läsionen und cerebrale Ödeme nachgewiesen, ein Zusammenhang zwischen dem Ort der Läsionen und kognitiven Defiziten wurde aber nicht gefunden. (Toner et al., 1994). Vik et al. (1991) untersuchten neun Patienten vor sowie vier Wochen nach der coronaren Bypass-Operation. Sie konnten bei keinem der Patienten frischen Läsionen auf den T2-gewichteten MRT-Aufnahmen nachweisen. Der späte Untersuchungszeitpunkt sowie die bei fast allen Patienten vorhandenen präoperativen Befunde im MRT (die frische Läsionen verdecken) können eine Erklärung dafür sein.

Ganz ähnliche Ergebnisse stammen von Schmidt et al. (1993). Nach der Operation wurden keine frischen Läsionen gefunden, obwohl etwa ein Viertel der Patienten Zeichen einer diffusen Encephalopathie (Bewußtseinsbeeinträchtigung, Aufmerksamkeitsdefizite und Gedächtnisprobleme, Orientierungslosigkeit und Halluzinationen) zeigten. Diese Patienten

wiesen eine Ventrikelvergrößerung auf, und bei ihnen ließen sich schon präoperative mehr Läsionen nachweisen als bei den Kontrollpersonen.

In einer Studie von Kohn et al. (2002) zeigten fast alle der untersuchten Patienten eine Ventrikelvergrößerung nach der coronaren Bypass-Operation. Die MRT-Aufnahmen konnten bei einem Drittel der Patienten Infarkte nachweisen, bei diesen Patienten fanden sich auch die größten Ventrikelveränderungen. Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl frischer Läsionen und den Leistungen in den neuropsychologischen Testverfahren nachgewiesen werden. Da ein kognitiver Gesamtindex gebildet wurde, wird leider nicht deutlich, welche Funktionen beeinträchtigt waren.

Kohn et al. (2002) gehen von einer Gehirn-Schwellung aus, die durch einen Anstieg des extrazellulären Flüssigkeitsstandes verursacht wird.

Sylvivris et al. (1998) fanden einen Zusammenhang zwischen den frischen Läsionen, die sie bei ca. 18% der Patienten nachweisen konnten, und neuropsychologischen Defiziten. Allerdings fand sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl an Microembolien und den Befunden im MRT, wohl aber zwischen kognitiven Leistungseinbußen und den Microembolien. Eine Erklärung dafür könnte sein, daß Luftembolien registriert wurden und keine festen Partikel, die viel größere Schädigungen im Gehirn verursachen würden, und daß somit keine Korrelation zwischen Microembolien und MRT-Befund vorliegen konnte.

Die bereits im vorangegangenen Abschnitt erwähnte Tier-Studie von Mutch et al. (1997) konnte anschaulich zeigen, daß mit der Wiedererwärmung im Anschluß an die coronare Bypass-Zeit Signalvermindierungen auf den T2-Aufnahmen auftreten, die in Zusammenhang mit einer verminderten Sauerstoffsättigung stehen. Während ein Gebiet während der hypothermen Phase normale Signalintensität aufwies, die in der Wiedererwärmungsphase abfiel, zeigte ein anders Gebiet sogar temperaturunabhängig eine verminderte Signalintensität auf den T2-Aufnahmen, und deutete damit auf eine Hypoxie in einem großen Gebiet des cerebralen Parenchyms hin.

Goto et al. (2001) konnten an einer sehr großen Stichprobe (n = 421) zeigen, daß sich bei 126 Patienten nach der coronaren Bypass-Operation kleinere Infarkte nachweisen lassen, bei 83 Patienten sogar multiple bzw. große Infarkte. In der Gruppe mit multiplen Läsionen weisen 25% der Patienten postoperativ ein kognitives Defizit auf. Als Prädiktoren für die Infarkte nennen Goto et al. vor allem eine cerebrovasculäre Schädigung in der Vergangenheit sowie cerebrale Arteriosklerose, aber auch präoperativ bestehende kognitive Beeinträchtigungen, die vor der Operation abgeklärt werden sollten.

Vanninen et al. (1998) untersuchten eine Stichprobe von 38 Patienten und 20 Kontrollpersonen mittels MRT, EEG und neuropsychologischen Tests vor sowie drei Monate nach der Operation (MRT nach acht Tagen). Sie fanden bei 21% der Patienten frische Läsionen, die aber nicht mit neuropsychologischen Defiziten korrelierten. Die kognitiven Defizite waren zu dem postoperativen Untersuchungszeitpunkt als gering einzustufen, leichte Auffälligkeiten zeigten sich bei 22% der Patienten noch im Bereich der verzögerten Wiedergabe visuellen Materials sowie der psychomotorischen Geschwindigkeit.

Die bisherigen Studien zum Zusammenhang zwischen Magnet-Resonanz-Tomographie und Neuropsychologie nach einer coronaren Bypass-Operation verwendeten ausschließlich T1- und T2- gewichtete Bilder.

Im Jahre 2002 erschien zum ersten Mal eine Studie, die das Verfahren der diffusionsgewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie zur Untersuchung dieser Frage eingesetzt hat. Sie stammt von Bendzus et al. (2002). Dieses Verfahren ist viel sensitiver als die klassischen T2-gewichteten Bilder, da es auch kleinste Diffusionsstörungen wenige Minuten nach dem initialen Ereignis nachweisen kann, die somit nicht von älteren Läsionen verdeckt werden.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit umfassen die Untersuchungen aber nur einen zeitlichen Rahmen von neun Tagen nach der Operation.

Bendszus et al. (2002) konnten zeigen, daß bei 26% der Patienten frische Läsionen auftreten (gemessen drei Tage nach der Operation), die aber nicht mit kognitiven Defiziten zusammenhängen, die drei Tage nach der Operation bei sämtlichen eingesetzten Tests eruiert werden konnten und sich nach neun Tagen zurückgebildet hatten.

Die Läsionen wiesen am ehesten auf Embolien hin, es blieb aber unklar, ob diese durch Luftembolien oder Tromben ausgelöst wurden.

Zusammen mit den bereits oben dargestellten Befunden zu veränderten Stoffwechsel-Vorgängen nach der Operation spricht die Studie von Bendszus et al. für eine vorübergehende Beeinträchtigung der Nervenzellen, die reversibel ist und für transiente kognitive Leistungsverminderungen verantwortlich sein könnte.

Restrepo et al. (2002) konnte mithilfe der diffusions-gewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie bestätigen, dass frische Läsionen nach coronarer Bypass-Operation auftreten und zu schlechteren neuropsychologischen Leistungen führen. Die Autoren lassen es aber offen, ob diese Läsionen wirklich mit den kognitiven Beeinträchtigungen im Zusammenhang stehen oder mit spezifischen Risikofaktoren für einen Schlaganfall.

2.2.4. Zusammenfassung der neuropsychologischen Befunde

Anhand der dargestellten Forschungsergebnisse läßt sich sagen, daß Gedächtnisdefizite die am häufigsten gefundenen neuropsychologischen Beeinträchtigungen bei Patienten nach coronarer Bypass-Operation sind, und zwar sowohl für verbales als auch für visuelles Material. Darüber hinaus wurden vorübergehende Aufmerksamkeitsprobleme sowie eine allgemeine Verlangsamung festgestellt.

Die ebenfalls häufig auftretenden depressiven Verstimmungen korrelieren selten bis gar nicht mit kognitiven Leistungseinbußen.

Leider wird in den allermeisten Studien nicht deutlich, welche kognitiven Funktionen im Einzelnen beeinträchtigt sind, auf statistische Schwierigkeiten wurde bereits verwiesen.

Offen bleibt außerdem die Frage, auf welche Faktoren die in den bisherigen Studien gefundenen Defizite zurückzuführen sind.

Die Befundlage ist nicht eindeutig, einige Studien sprechen für Microembolien als Hauptursache, andere eher für hypoxische Schädigungen (etwa des Hippocampus) und wieder andere für Störungen des neuronalen Zellstoffwechsels unbekannter Ursache.

3. Fragestellungen und Hypothesen

3.1. Fragestellungen

Es ist seit etwa zwanzig Jahren bekannt, daß Patienten nach einer erfolgreichen coronaren Bypass-Operation auch bei einem guten neurologischen und allgemein-klinischen Outcome langfristige neuropsychologische Beeinträchtigungen davontragen können.

Umstritten ist aber das Ausmaß und die Art der neuropsychologischen Defizite.

Insbesondere die Forschungsergebnisse zum zeitlichen Verlauf der Beeinträchtigungen sind nicht einheitlich.

Außerdem bleibt die Ätiologie bisher unklar, da erst allmählich mit Hilfe der modernen Bildgebung versucht wird, dieser Frage nachzugehen. Es werden verschiedene Ursachen der neuropsychologischen Defizite diskutiert, die von der vorliegenden Studie näher untersucht werden sollen.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- 1) Lassen sich nach einer coronaren Bypass-Operation neuropsychologische Defizite feststellen und wenn ja, welche?
- 2) Treten auch noch nach drei Monaten neuropsychologische Defizite auf und wenn ja, welche?
- 3) Welches neuropsychologische Bild ergibt sich in der Langzeitfolge nach drei Jahren?
- 4) Kann ein früh-postoperatives neuropsychologisches Defizit als Prädiktor für langfristige neuropsychologische Beeinträchtigungen dienen?
- 5) Zeigen sich nach der Operation im Magnet-Resonanz-Tomographen Läsionen, die zu spezifischen neuropsychologischen Defiziten in Beziehung zu setzen sind?

Die uneinheitliche Befundlage zu der ersten Frage ergibt sich vor allem aus der unterschiedlichen Verwendung neuropsychologischer Testverfahren, aus verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sowie aus unterschiedlichen statistischen Vorgehensweisen und diversen Definitionen eines neuropsychologischen Defizits.

Gleiches gilt für die zweite Frage, wobei sich bisher nur wenige Studien finden lassen, die überhaupt prospektiv angelegt sind. Auch zur dritten und vierten Fragestellung gibt es bisher nur wenige Studien, die zum Teil auch erhebliche methodische Mängel aufweisen.

Dabei sind im Besonderen die Langzeitfolgen der coronaren Bypass-Operation ein für die Lebensqualität der Patienten und letztendlich auch für die Kostenstruktur des Gesundheitssystems nicht zu unterschätzender Faktor.

Es gibt weiterhin inkonsistente Befunde zur Ätiologie neuropsychologischer Defizite. Bisher gibt es keine Studie, die das Verfahren der diffusions-gewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie eingesetzt hat, um in einer prospektiven Untersuchung über drei Jahre hinweg neuropsychologischen Defiziten nach einer coronarer Bypass-Operation nachzugehen. Dieses Verfahren erlaubt eine sensitive und frühe Erkennung frischer, selbst kleinster cerebraler Ischämien, die ein T2-gewichtetes Bild nicht auflösen kann.

Daher wird es in dieser Studie eingesetzt, zusammen mit einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie, um etwa Micro-Embolien oder Hypoxie als möglichen Ursachen kognitiver Defizite nachgehen zu können.

3.2. Hypothesen

Aus dem oben dargestellten Forschungsstand zu neuropsychologischen Folgen einer coronaren Bypass-Operation und den eben erläuterten Fragestellungen ergaben sich folgende Hypothesen für die vorliegende Arbeit:

- 1.) Unmittelbar nach der coronaren Bypass-Operation weisen die Patienten ein diffuses neuropsychologisches Beeinträchtigungsmuster auf und sind zudem als depressiv einzustufen.
- 2.) Auch noch nach drei Monaten bestehen neuropsychologische Beeinträchtigungen, vor allem im Bereich Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Die Depressionswerte sollten zurückgegangen sein.
- 3.) Nach drei Jahren erreichen die neuropsychologischen Leistungen wieder das Baseline-Niveau, Beeinträchtigungen der Stimmung sollten nicht mehr vorliegen
- 4.) Früh-postoperative neuropsychologische Beeinträchtigungen können den langfristigen Verlauf kognitiver Leistungsfunktionen vorhersagen
- 5.) Neuropsychologische Beeinträchtigungen lassen sich eher auf eine diffuse Hirnschädigung zurückführen als auf fokale, durch Micro-Embolien verursachte Läsionen im Zentralen Nervensystem.

3.3. Anforderungen an eine neuropsychologische Testbatterie

Durch den schweren Eingriff der coronaren Bypass-Operation sind die Patienten nur bedingt belastbar, dies muß bei der Forderung nach möglichst genauer Erfassung kognitiver Funktionen berücksichtigt werden.

Daher mußte die neuropsychologische Untersuchung auf 45 Minuten begrenzt werden. Trotzdem wurde eine weitgehende Orientierung an den Kriterien von Murkin et al. (1995) angestrebt, um eine ausgewogene Testbatterie verwenden zu können, die alle wichtigen neuropsychologischen Funktionsbereiche abdeckt.

Nach diesen Kriterien müssen zum Beispiel sensitive und reliable Tests verwendet werden, es sollten Parallelversionen vorliegen, um Übungseffekte zu minimieren, und die physischen Anforderungen an den Patienten müssen möglichst gering gehalten werden.

Zudem darf die Testbatterie nicht zu lange dauern, soll aber trotzdem alle wichtigen kognitiven Bereiche abdecken (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, motorische Leistungen). Weiterhin fordern Murkin et al., daß Depressions- und Befindlichkeitswerte erfaßt werden sollen, da neuropsychologische Tests dadurch beeinflußt werden können.

In der Literatur wird oft berichtet, daß Patienten gerade nach einer Herzoperation depressiv werden.

Darüber hinaus schlagen Murkin et al. vor, nach drei Monaten erneut eine Testung durchzuführen, da neuropsychologische Defizite vor allem unmittelbar nach der Operation auftreten und im Laufe der Zeit zurückgehen. Dazu ist es für ihn unerlässlich, Baseline-Informationen zu erheben, da viele Patienten schon vor der Operation Abnormalitäten des ZNS aufweisen. Die Untersuchungen sollte zudem immer derselbe Testleiter durchführen und der Ablauf dieser sollte immer gleich sein.

Schließlich fordern Murkin et al., möglichst auch eine Kontrollgruppe in die Untersuchung mit einzuschließen.

Dies war bei der vorliegenden Studie aufgrund zu hoher Kosten und eines zu großen Aufwandes leider nicht möglich, soll aber in zukünftigen Untersuchungen realisiert werden.

4. Methoden

4.1. Art der Untersuchung und zeitlicher Rahmen

Insgesamt gab es für jeden Patienten vier Untersuchungszeitpunkte in verschiedenen Abteilungen des Universitäts-Klinikums Essen (Neuroradiologie und Neurologie).

Die Patienten unterschrieben eine Einverständniserklärung zur Durchführung der Untersuchungen und zur Verwendung der personenbezogenen Daten.

Neben einer umfassenden neuropsychologischen Testung (siehe dazu Abschnitt 4.2.1.) wurde zu jedem Zeitpunkt eine kernspintomographische Aufnahme (siehe dazu Abschnitt 4.2.2.) des Schädels von jedem Patienten angefertigt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich nicht mit den zusätzlich erhobenen Parametern von seiten der Chirurgie (Carotiden-Doppler, Konzentration des Proteins S100 im Blut etc.), und wird daher auch nur dann darauf Bezug nehmen, wenn sich Zusammenhänge mit den Ergebnissen der Neuropsychologie und Kernspintomographie ergeben.

Es wurde folgender zeitlicher Rahmen der Untersuchung gewählt:

Die erste Untersuchung (U1) fand ambulant unmittelbar vor der Bypass-Operation statt (M: 3,03 Tage vor der Operation; SD: 1,98; Spanne: 1-7 Tage).

Die zweite Untersuchung (U2) wurde stationär etwa fünf Tage nach der Operation durchgeführt, je nach Verfassung des Patienten (M: 4,85 Tage nach der Operation; SD: 2,62; Spanne: 2-16 Tage). Drei Monate nach der Operation wurde dann ambulant die dritte Untersuchung (U3) durchgeführt (M: 95,72 Tage nach der Operation, SD: 10,36; Spanne: 64-122 Tage). Und schließlich erfolgte ca. drei Jahre nach der Operation die ambulante vierte Untersuchung (U4) der Patienten (M: 981,06 Tage nach der Operation, SD: 105,79; Spanne: 770-1195 Tage).

Nach der kernspintomographischen Untersuchung in der Radiologie der Universitätsklinik Essen (Dauer: etwa eine halbe Stunde) wurde jeder Patient zur neuropsychologischen Untersuchung in der Neurologie abgeholt.

Insgesamt ergab sich damit ein zeitlicher Untersuchungsrahmen von ca. 1,5 Stunden pro Patient und Untersuchungszeitpunkt.

4.2. Die Untersuchungen im Detail

4.2.1. Die neuropsychologische Untersuchung

4.2.1.1. Setting und Ablauf

Die neuropsychologische Testung fand in einem ruhigen Raum der Neurologie im Universitätsklinikum Essen statt.

Der Ablauf der Untersuchung war für jeden Patienten gleich und umfasste neben einem kurzen einleitenden Aufklärungsgespräch und der Aufnahme der biographischen Daten (Name und Adresse, Alter, und Familienstand, Bildungsstand und beruflicher Werdegang) zunächst eine Reihe von Papier- und Bleistift- Tests, an die sich die computergestützte Überprüfung der Aufmerksamkeitsfunktionen anschloss. Der zeitliche Rahmen konnte aufgrund unterschiedlicher Belastbarkeit und Arbeitstempo der Patienten etwas variieren und lag daher zwischen 45 Minuten und einer Stunde.

4.2.1.2. Die Testbatterie

1. Informationsverarbeitungs – Geschwindigkeit

Die Informationsverarbeitungs – Geschwindigkeit (IVG) wird oft auch als die kognitive Leistungsgeschwindigkeit bezeichnet und fällt in den Bereich der Aktiviertheit. (Prosiegel, 1998).

Sie wurde mittels des Trail Making Tests (Reitan, 1956) erfaßt. Bei diesem Test gibt es zwei Formen, die Version A und die Version B.

Zur Erfassung der IVG eignet sich die Version A des Tests, bei der der Patient Zahlen von 1 bis 25 möglichst schnell miteinander verbinden soll, die auf dem gesamten Testblatt verteilt sind. Die benötigte Zeit (in Sekunden) bildet den Rohwert.

Bei der Version B des Tests soll der Patient möglichst schnell die unregelmäßig angeordneten Zahlen von 1 bis 13 bzw. die Buchstaben von A bis L miteinander verbinden, und dabei immer zwischen einer Zahl und einem Buchstaben abwechseln (1-A-2-B-3-C etc.). Auch hier bildet die benötigte Zeit den Rohwert.

So kann die Aufmerksamkeitsteilung des Patienten geprüft werden, d.h. die Flexibilität des Patienten, mit konkurrierenden Informationen umzugehen und die relevante auszuwählen und zu verarbeiten (Sturm & Zimmermann, 2000).

2. Gedächtnistests

Um verschiedene Aspekte des Gedächtnisses zu erfassen, wurden vier Untertests der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS-R) (Härting et al., 2000; Wechsler, 1987) verwendet.

Zusätzlich kam ein Untertest des Nürnberger Alters – Inventars (NAI) (Oswald & Fleischmann, 1995) zur Anwendung.

2.1. Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis für verbales Material

Nach dem Arbeitsgedächtnis-Konzept von Baddeley (1986) dient das Arbeitsgedächtnis sowohl dem kurzfristigen Behalten als auch dem Manipulieren von verbalen bzw. visuell-räumlichen Informationen (Schuri, 2000).

Der Untertest „Zahlenspanne vorwärts“ aus der revidierten Fassung der Wechsler-Memory-Scale (WMS-R) kann die Fähigkeit, verbales Material kurzfristig zu behalten, erfassen. Dabei soll der Patient eine Reihe von Zahlen wiedergeben, die vom Versuchsleiter vorgelesen werden. Anfangs besteht eine Reihe aus drei Zahlen, sukzessiv kommt dann jeweils eine Zahl dazu, bis hin zu acht Zahlen in einer Reihe.

Von jeder Reihe gibt es zwei Durchgänge, maximal also 16 Zahlenreihen.

Für jede richtig wiedergegebene Zahlenreihe gibt es einen Punkt, der Rohwert setzt sich aus der insgesamt erreichten Punktzahl zusammen. Kann der Patient beide Durchgänge einer Zahlenreihe gleicher Länge nicht richtig wiedergeben, wird der Test abgebrochen.

Zur Überprüfung der Fähigkeit, verbales Material im Arbeitsspeicher zu manipulieren, eignet sich der Untertest „Zahlenspanne rückwärts“ aus der WMS-R.

Dabei wird dem Patienten wieder eine Zahlenreihe vorgelesen, diesmal soll er die Zahlen aber in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben, beginnend mit der vom Versuchsleiter zuletzt vorgelesenen Zahl.

Die Reihen beginnen mit zwei und enden mit sieben Items, für jede richtig wiedergegebene Reihe gibt es auch hier einen Punkt. Das Abbruchkriterium entspricht dem des Untertests „Zahlenspanne vorwärts“. Der Rohwert ergibt sich aus der insgesamt erreichten Punktzahl.

2.2. Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis für räumliches Material

Neben dem verbalen Gedächtnis kann mit der Wechsler-Memory-Scale (WMS-R) auch die Merkfähigkeit für räumliches Material geprüft werden.

Das sprachfreie Verfahren des Corsi-Block-Tapping-Tests aus eben dieser WMS-R kann sowohl zur Prüfung des Kurzzeit- als auch des Arbeitsgedächtnisses eingesetzt werden.

Beim „Corsi-Block-Tapping-Test vorwärts“ wird dem Patienten eine rechteckige Platte vorgelegt, auf der 9 schwarze quadratische Würfel versetzt angeordnet sind.

Auf der Seite, die der Versuchsleiter sieht, ist jeweils eine Zahl von 1 bis 9 auf den Würfeln angebracht. Der Patient sieht nur neun genau gleich aussehende Würfel.

Nun wird dem Patienten eine Reihenfolge auf diesen Würfeln vorgetippt, beginnend mit zwei Würfeln und mit maximal acht Würfeln hintereinander.

Davon gibt es wie bei der Zahlenspanne jeweils zwei gleich lange Durchgänge, die der Patient fehlerfrei nachtippen soll. Gelingt dies nicht, wird der Test abgebrochen.

Für jede richtig nachgetippte Reihe von Würfeln gibt es einen Punkt, der Rohwert setzt sich aus der insgesamt erreichten Punktzahl zusammen.

Zur Überprüfung der Fähigkeit, visuell-räumliche Informationen im Arbeitsgedächtnis zu halten und zu manipulieren, wird dem Patienten wieder die Platte mit den Würfeln vorgelegt und eine bestimmte Reihenfolge vom Versuchsleiter vorgetippt.

Nun soll der Patient aber die Reihenfolge der Würfel umgekehrt nachtippen, beginnend mit dem vom Versuchsleiter zuletzt angetippten Würfel. Hier beginnt eine Reihe mit zwei Würfeln und endet mit sieben Würfeln.

Es gibt für jede Reihe zwei Durchgänge, für jede richtige Reihe wird ein Punkt vergeben.

Macht der Patient bei beiden Durchgängen einer gleich langen Reihe Fehler, wird der Test abgebrochen. Der Rohwert ergibt sich aus der erreichten Gesamtpunktzahl.

2.3. Lernfähigkeit und verzögertes Wiedererkennen einer Wortliste

Mithilfe des Untertests „Wortliste“ aus dem Nürnberger Altersinventar (NAI) (Oswald & Fleischmann, 1995) lassen sich Kurzzeitgedächtnis, verbale Enkodierung und die Güte der Konsolidierung verbaler Inhalte erfassen.

Damit können mit diesem Untertest sowohl kurz- als auch längerfristige verbale Merkleistungen überprüft werden.

Dem Patienten wird zunächst eine Wortliste vorgelesen, die acht zweisilbige Substantive enthält. Dabei ist darauf zu achten, daß das festgelegte Sprechtempo (2 Sekunden pro Wort) vom Versuchsleiter eingehalten wird.

Der Patient soll von dieser Liste dann unmittelbar im Anschluß so viele Wörter reproduzieren wie möglich. Ähnliche Nennungen (wie zum Beispiel Metzger für Fleischer) werden nicht als Fehler gewertet.

Für jedes richtig genannte Wort gibt es einen Punkt, der Rohwert ergibt sich aus der insgesamt erreichten Punktzahl.

Die Reproduktionsgüte spiegelt laut Testhandbuch sowohl die kurzfristige Merkspanne als auch eine enkodierungsabhängige verbale Behaltensleistung wider.

In der 20 – 30 Minuten später durchzuführenden Wiedererkennungsprüfung werden dem Patienten 16 Substantive vorgelesen, davon acht Distraktoren sowie die acht der bereits vorgegeben Worte aus der anfänglichen Liste.

Der Patient soll bei jedem Substantiv angeben, ob es in der anfänglichen Liste enthalten war oder nicht. Korrekt und irrtümlich wiedererkannte Wörter werden separat festgehalten. Der Rohwert für diesen Teil des Tests ergibt sich aus der Differenz aus korrekt und irrtümlich wiedererkannten Wörtern.

Der Gesamtscore setzt sich aus der erreichten Punktzahl bei der unmittelbaren Wiedergabe und der erreichten Punktzahl bei der Wiedererkennung zusammen und bildet damit den Gesamt-Rohwert.

3. Logisches Denken

Aufgrund des hohen Alters der untersuchten Stichprobe wurde das speziell für ältere Probanden entwickelte Leistungsprüfsystem55+ (LPS55+) (Sturm et al., 1993) verwendet, das aber aus inhaltlich unveränderten LPS-Untertests (Horn, 1983) besteht.

Die Testitems sind dabei größer als die des LPS, und jeder Untertest steht auf einem separaten Blatt. Die Zeitvorgaben entsprechen denen des LPS.

Der Untertest 3 aus dem LPS55+ erfaßt die Fähigkeit des Patienten, Gesetzmäßigkeiten zu erkennen und damit das logische Denken.

Dazu wird dem Patienten eine Reihe von Symbolfolgen dargeboten. Jede Folge besteht aus acht Symbolen, die in einer bestimmten logischen Beziehung zueinander stehen. In jeder dieser Folgen befindet sich ein Symbol, das diese Logik durchbricht und damit nicht zu den anderen Symbolen paßt. Die Aufgabe des Patienten besteht darin, dieses Symbol in jeder Folge zu finden und es durchzustreichen.

Insgesamt hat der Patient für diese Aufgabe fünf Minuten Zeit, anfangs werden ihm zwei Beispiele erklärt.

Die Folgen sind dabei so angeordnet, daß sie zunehmend schwerer zu lösen sind, um Erfolgserlebnisse des Patienten zu Beginn des Tests zu gewährleisten.

Für jede richtig gelöste Symbolfolge gibt es einen Punkt, der Rohwert setzt sich aus den insgesamt erreichten Punkten zusammen.

4. Räumliches Vorstellungsvermögen

Zur Erfassung des räumlichen Vorstellungsvermögens ist ein weiterer Test aus dem LPS55+ verwendet worden, der Untertest 9.

Schwierigkeiten dabei deuten auf eine räumlich-kognitive Störung hin (Kerkhoff, 2000).

Bei diesem Test werden dem Patienten Zeichnungen von dreidimensionalen Objekten präsentiert. Seine Aufgabe besteht darin, sämtliche Flächen eines jeden Objektes zu zählen (auch die, die nicht direkt zu sehen sind) und die entsprechende Zahl durchzustreichen, die zusammen mit vier Distraktoren unter jedem Objekt steht.

Dabei muß der Patient das Objekt im Kopf drehen, um sich alle Seitenflächen vorstellen zu können. Insgesamt hat er drei Minuten Zeit, anfänglich werden zwei Beispiele mit dem Patienten besprochen. Auch hier findet sich ein zunehmender Schwierigkeitsgrad.

Für jedes richtig gelöste Objekt gibt es einen Punkt, der Rohwert ergibt sich aus den insgesamt erreichten Punkten.

5. Affektive Variablen

5.1. Befindlichkeit

Zur Erfassung der momentanen Befindlichkeit diene die Befindlichkeitsskala nach Zerssen (1976). Von den beiden Parallelversionen wurde die Version Bfs⁺ verwendet.

Hier wird der Patient gebeten, seine momentane Stimmung einzuschätzen, indem er bei jedem der insgesamt vorgelegten 28 Adjektivpaare dasjenige auswählt, das im Moment eher auf ihn zutrifft. Einige Beispiele für die gegensätzlichen Adjektivpaare sind etwa „munter-zerschlagen“, „fröhlich-traurig“, „verschlossen-zugewandt“, „geliebt-ungeliebt“.

Wichtig ist, daß der Patient jedes Adjektivpaar für sich bewertet und keines ausläßt.

Häufig empfiehlt es sich, den Fragebogen zusammen mit dem Patienten durchzugehen, da oft Nachfragen kommen oder ein Item übersehen wird.

Für den Fall, daß der Patient sich gar nicht entscheiden kann oder keines der beiden Adjektive auf ihn zutrifft, besteht die Möglichkeit „weder-noch“ anzukreuzen. Für diese Auswahl wird dann jeweils ein Punkt vergeben.

Für negativ besetzte Stimmungen (zerschlagen, traurig etc.) werden zwei Punkte vergeben.

Der Rohwert setzt sich dann schließlich aus der Gesamtpunktzahl zusammen.

Die Umsetzung in standardisierte Vergleichsnormwerte ist nach Männern und Frauen getrennt möglich.

5.2. Depressivität

Depressivität wurde mit Hilfe der Kurzversion der Allgemeinen Depressions-Skala (ADS-K) (Hautzinger & Bailer, 1993) erfaßt, einem Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik.

Erfragt werden das aktuelle Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigungen durch depressive Affekte, körperliche Beschwerden, motorische Hemmungen, motivationale Defizite und negative Denkmuster (z.B.: „Während der letzten Woche haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen“).

Der Bezugszeitraum der Befragung ist die vergangene Woche, mit vier Antwortmöglichkeiten:

0= selten oder überhaupt nicht (< 1 Tag), 1=manchmal (1-2 Tage), 2=öfters (3-4 Tage), 3=meistens (5 und mehr Tage).

Die Kurzversion der Allgemeinen Depressionsskala besteht aus 15 Items bzw. Fragen.

Zwei Items sind negativ gepolt und erlauben die Identifizierung von Patienten, die unehrlich oder unaufmerksam geantwortet haben.

Der Summenwert der Antworten wird als Kennwert aktueller depressiver Symptomatik interpretiert und kann zwischen 0 und 60 Punkten liegen (negativ gepolte Items gehen in umgekehrter Wertefolge in den Summenwert ein).

6. Aufmerksamkeit

Zur Erfassung der Aufmerksamkeit wurde die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Zimmermann & Fimm, 1993) verwendet. Dabei handelt es sich um ein computergestütztes Testverfahren.

Aufgrund des hohen Alters der untersuchten Stichprobe waren die meisten der Patienten mit einem Computer nicht vertraut. Obwohl die Patienten nur wenige Tasten bedienen sollten, war dennoch eine gewisse Abneigung und Überforderung zu spüren.

Geplant war die Erfassung der geteilten Aufmerksamkeit. Bei dieser Aufgabe muß der Patient gleichzeitig auf visuelle und akustische Reize reagieren.

Nach den ersten untersuchten Patienten mußte davon allerdings Abstand genommen werden, da die Patienten vor allem nach der Operation, aber auch schon zur Baseline – Bedingung, mit der Aufgabe überfordert waren.

Daher wurde nur noch die visuelle Bedingung zur Untersuchung der Aufmerksamkeit eingesetzt. Dabei soll der Patient so schnell wie möglich eine Taste drücken, wenn vier von mehreren Kreuzen, die in einer rechteckigen Matrix bestehend aus 5x5 Punkten zufällig

angeordnet sind und dort mit jedem Durchgang ihre Position ändern, ein kleines Quadrat bilden. Als Rohwert wird der Median der Reaktionszeit erfasst.

Die Erfassung der geteilten Aufmerksamkeit wurde mittels Trail Making Test B zusätzlich abgesichert.

4.2.1.3. Übersicht über die eingesetzten Testverfahren

Geprüfte Funktion	Eingesetztes Verfahren
Informationsverarbeitung	Trail Making Test A (TMT A)
Gedächtnis	Zahlenspanne vorwärts (WMS-R) Zahlenspanne rückwärts (WMS-R) Block Tapping vorwärts (WMS-R) Block Tapping rückwärts (WMS-R) Wortliste sofort + verzögert (NAI)
Logisches Denken	Untertest 3 (LPS 55+)
Räumliches Vorstellungsvermögen	Untertest 9 (LPS 55+)
Affektive Variablen	Befindlichkeitsskala (Bfs') Allgemeine Depressionsskala (ADS-K)
Aufmerksamkeit	Geteilte Aufmerksamkeit (TAP) Trail Making Test B (TMT B)

Tab. 1 Übersicht über die eingesetzten Testverfahren

4.2.2. Die diffusionsgewichtete Magnet – Resonanz – Tomographie

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ist sicherlich das Verfahren, welches in den letzten zwei Jahrzehnten vor allen anderen bildgebenden Verfahren am stärksten zum Verständnis der Neuroanatomie beigetragen hat.

Trotz der hohen Orts- und Kontrastauflösung bleiben der Methode jedoch solche Erkrankungen des ZNS verborgen, die kein anatomisch – bildmorphologisches Korrelat aufweisen, sondern zu regionalen oder diffusen Störungen funktioneller Abläufe führen, wie zum Beispiel Demenz, Epilepsie oder eben auch Ischämien im Frühstadium.

Letztere sollen hier mittels der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (MRT) aufgedeckt werden. Die methodischen Grundprinzipien der MRT sind im Wesentlichen die Darstellung der Diffusion, der Perfusion sowie des regionalen Blutflusses und des Oxygenierungsgrades des Blutes (Reiser & Semmler, 2002).

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die Darstellung der Diffusion, um frische Läsionen aufdecken zu können und sie gegebenenfalls mit den neuropsychologischen Befunden in Beziehung setzen zu können.

Ursprünglich wurde dieses Verfahren für die Diagnostik von Schlaganfällen entwickelt, da es weitaus früher als jedes andere diagnostische Mittel bereits wenige Minuten nach dem initialen Ereignis (Durchblutungsstörung im Gehirn), das betroffene Areal darstellen kann. Zu dieser Zeit können das konventionelle MRT oder auch ein CT noch kein Korrelat nachweisen.

Diffusionsgewichtete Sequenzen wurden bereits in den 80er- und 90er-Jahren eingeführt, die langen Untersuchungszeiten verhinderten jedoch den Routineeinsatz im Klinikalltag. Erst mit der Einführung schneller und ultraschneller Sequenzen wurden die diffusionsgewichteten Sequenzen praktikabel (Reiser und Semmler, 2002).

Diffusion ist die zufällige, temperaturabhängige Bewegung der Moleküle (Brown-Molekularbewegung), hier vor allem der Wassermoleküle, die überwiegend zum MR-Signal beitragen. Neben der Temperatur hängt diese Bewegung auch von natürlichen Diffusionsbarrieren (Zellwände, Makromoleküle etc.) ab, sie ist im Zellinneren niedriger als im Extrazellulärraum.

Die Signalintensität ist proportional zur mittleren Diffusionslänge vermindert. In einem Infarktareal kommt es nach wenigen Minuten zur Entwicklung eines zytotoxischen Ödems. Dabei verschiebt sich Wasser aus dem Extra- in den Intrazellulärraum, die Folge ist ein erhöhter Anteil von Wasser im Intrazellulärraum mit eingeschränkter Diffusion.

Areale mit herabgesetzter Diffusion (z.B. infarzierte Hirnareale) stellen sich in den diffusionsgewichteten Sequenzen als Regionen mit höherer Signalintensität dar.

Areale mit ungehinderter Diffusion (z.B. Liquor) zeigen eine stark verminderte Signalintensität (Reiser & Semmler, 2002)

Es sind zwei Faktoren zu nennen, die die Signalintensität beeinflussen. Zum einen der Diffusionskoeffizient D . Er ist spezifisch für das untersuchte Gewebe und steht für das Ausmaß der Diffusion, die dort überhaupt möglich ist. Zum anderen gibt es einen Diffusionswichtungsfaktor b (gemessen in s/mm^2), der angibt, wie empfindlich die verwendete Sequenz für Diffusionseffekte ist. Je größer b gewählt wird, desto größer ist der Anteil der Diffusion am resultierenden Bildkontrast (Reiser & Semmler, 2002).

Alle Messungen erfolgten mit einem MR-Scanner von Siemens (Erlangen, Germany), mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla.

Für die Gradienten galten folgende Werte:

Symphony: 20mTesla/m mit einer Slew rate von 80 mTesla/m/ms.

Sonata: 40mTesla/m mit einer Slew rate von 200 mTesla/m/ms.

Die Schichtdicke betrug 6mm. Es wurde ein recht hohes b von $1000 s/mm^2$ gewählt, so daß der Bildkontrast hauptsächlich von den Diffusionseigenschaften des Gewebes bestimmt wurde.

Relevante cerebrale Regionen (region of interest) wurden mit Hilfe eines computergestützten Programms vermessen und mit der jeweiligen Läsionstiefe multipliziert, um das Volumen der einzelnen Diffusionsstörungen zu berechnen.

4.3. Die Patienten – Stichprobe

Insgesamt nahmen 56 Patienten an der Studie teil, davon 45 Männer und 11 Frauen.

Das Durchschnittsalter der Gesamtstichprobe lag bei 67,0 Jahren (SD 8,84), bei den Männern bei 65,64 Jahren (SD 8,20) und bei den Frauen bei 72,54 Jahren (SD 9,59).

Alle Patienten hatten eine coronare Herzerkrankung und haben sich im Zeitraum von August 2001 bis September 2002 im Essener Universitäts-Klinikum einer Bypass-Operation unterzogen.

Es wurden nur Patienten mit elektiver Operation in die Studie aufgenommen, d.h. Notfall-Patienten nahmen nicht teil. Außerdem ausgeschlossen wurden Patienten mit malignen Erkrankungen, sowie Patienten mit einer Kombination aus Herzklappen-Insuffizienz und coronarer Herzerkrankung. Kenntnis der deutschen Sprache sowie eine gute Compliance sind als weitere Einschluß- Kriterien zu nennen.

In die endgültige Analyse sind noch 39 der 56 Patienten aufgenommen worden, davon wurden 39 Patienten dreimal (U1, U2, U3) und 31 Patienten viermal untersucht.

Für diese recht hohe Drop-out-Quote gibt es mehrere Gründe. Zum einen handelt es sich um eine prospektive Studie mit vier Untersuchungs-Zeitpunkten. Da die Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet kommen, ist eine Untersuchung nach drei Monaten bzw. drei Jahren teilweise nicht mehr möglich gewesen.

Ein Teil der Patienten (5 Patienten) war unmittelbar nach der Operation nicht untersuchbar. Die Patienten werden nach der Operation relativ schnell in eine andere Akutklinik (Heimat-Krankenhaus) verlegt, zum Teil direkt von der Intensivstation. Daher war es leider oft nicht mehr möglich, weitere Untersuchungen durchzuführen. Eine Patientin dieser Gruppe erlitt zudem einen Schlaganfall und wurde daher in der Analyse nicht weiter berücksichtigt. Weitere fünf Patienten sind während der Operation verstorben.

Vereinzelt kam es auch vor, daß Patienten mit mangelnder Compliance nicht mehr weiter untersucht werden konnten (4 Patienten). Bei drei weiteren Patienten wurde während der Operation ein kombinierter Eingriff aus coronarem Bypass und Aortenklappen-Ersatz nötig, diese Patienten wurden aus der weiteren Analyse ebenfalls ausgeschlossen.

Drei Jahre nach der Operation waren drei Patienten nicht mehr erreichbar, ein Patient wurde durch eine demetielle Entwicklung pflegebedürftig, zwei weitere Patienten klagten über gesundheitliche Probleme, und zwei Patienten lehnten eine weitere Untersuchung ab.

In der folgenden Tabelle (Tab. 2) ist der Verbleib der Patienten genauer dargestellt.

Erschienen zu Untersuchung	Gesamt	Bei OP verstorben	Fehlende Compliance	Kombi-Operation	Nicht erreichbar	Krankheit/verlegt
Nur U1	13	5	2	3	-	3
U1 + U2	4	-	2	-	-	2
U1 + U2 + U3	8	-	2	-	3	3

Tab. 2 Aufschlüsselung der Drop-out-Patienten

Für die verbleibende Stichprobe sind folgende Parameter festzuhalten:

Von den 31 Patienten, die zu allen vier Testzeitpunkten untersucht wurden, waren 24 Männer und 7 Frauen. Dieses Verhältnis ist durchaus repräsentativ für die Geschlechterverteilung bei einer Herzoperation. Männer sind zudem oft auch jünger.

Das Durchschnittsalter dieser Stichprobe betrug 65,87 Jahre (SD 9,72 Jahre), es lag bei den Männern bei 64,42 Jahren (SD 8,75) und bei den Frauen bei 70,86 Jahren (SD 11,89).

Damit ergeben sich in der Altersverteilung keine signifikanten Unterschiede zu der insgesamt untersuchten Stichprobe (n= 56; siehe oben).

Das Bildungsniveau wurde mittels einer Befragung zur Schulbildung und beruflicher Ausbildung erfaßt, da ein weiterer Test den zeitlichen Belastungs-Rahmen für die Patienten zu groß hätte werden lassen. Es ist insgesamt als eher niedrig einzustufen. Weitere Angaben finden sich in der folgenden Tabelle (Tab. 3):

		Männer (n=31)	Frauen (n=8)
Alter (Jahre): M (SD)		65,71 (9,07)	71,88 (10,71)
Spanne		45 – 85	46 – 81
Abschluß	Kein	4	1
(Anzahl der Patienten)	Hauptschule	21	6
	Realschule	6	1
	Abitur	0	0
Ausbildung	Keine	1	3
(Anzahl der Patienten)	anerkannte	23	5
	Zusatz	7	0
Familienstand	Ledig	1	0
(Anzahl der Patienten)	verheiratet	24	3
	verwitwet	4	3
	geschieden	2	2

Tab. 3 Patientenstichprobe - demographische Merkmale

4.4. Statistische Analyse

4.4.1. Allgemeines

Zur Auswertung der erhobenen Daten der vorliegenden Studie diente das Programm SPSS 11.0 für Windows.

Im Folgenden wird nun das schrittweise Vorgehen der statistischen Analyse erläutert.

Ziel der Analyse war bei allen Variablen, die durchschnittlichen Variablenausprägungen beim ersten Untersuchungszeitpunkt mit denjenigen beim zweiten, dritten sowie vierten Untersuchungszeitpunkt zu vergleichen.

Es wurde bereits auf statistische Probleme bei der Definition eines Defizits hingewiesen (siehe dazu Abschnitt 2.2.1)

Die vorliegende Arbeit beinhaltet eine Analyse der Gruppenmittelwerte und faßt allgemein eine *Veränderung* der neuropsychologischen Werte ins Auge. Dabei wurde auf eine Einzelfallanalyse jeder Versuchsperson verzichtet.

Browne et al. (1999) verweisen auf die Vorteile des hier verwendeten Verfahrens. Demnach werden Einzelfall-Definitionen einer kognitiven Beeinträchtigung sehr stark durch eine Verschiebung in Richtung Mittelwert verzerrt, d.h. eine unverhältnismäßige Anzahl von Patienten, die einen hohen Baseline-Wert aufweisen, werden als beeinträchtigt klassifiziert, obwohl sie es in Wahrheit nicht sind.

Der Effekt einer Verschiebung in Richtung Mittelwert ist bei jeder Intra-Subjekt-Veränderung bei wiederholten Testungen zu finden, und führt bei Nichtbeachtung zu Fehlinterpretationen der Ergebnisse.

Bei der Einzelfallanalyse dient jeder Patient als seine eigene Kontrollperson, und es werden in der Literatur unterschiedliche Schwellenkriterien angewandt, um eine Verschlechterung jedes einzelnen Patienten zu definieren.

Dazu zählen eine Verschlechterung von mehr als einer Standardabweichung vom präoperativen Gruppenmittelwert, von mehr als einer halben SD vom präoperativen Wert, sowie eine prozentuale Verschlechterung von 20% im Vergleich zum individuellen präoperativen Wert.

Browne et al. (1999) wenden diese Kriterien nun auf ihren Datensatz an, um zu beobachten, wie anfällig die einzelnen Kriterien für eine Verschiebung in Richtung Mittelwert sind.

Dazu unterteilen sie die präoperativen Leistungen ihrer Patienten bei jedem einzelnen Test in „niedrig“, „durchschnittlich“ und „hoch“.

Sie fanden heraus, daß Patienten, die schon präoperativ hohe Werte aufweisen, als Gruppe schlechter abschneiden im Vergleich zu ihrer Baseline, während die Patienten, die schon präoperativ eher niedrige Werte aufweisen, eine Verbesserungstendenz zeigen.

Man kann hier von einer Verzerrung in Richtung Mittelwert ausgehen.

Browne et al. zeigen zwei Möglichkeiten auf, die Verzerrungen zu vermeiden.

Zum einen müßten mehrere präoperative Messungen pro Patient durchgeführt werden. Dies ist aber im Klinikalltag nicht praktikabel. Die andere Möglichkeit besteht in der Analyse von Gruppenmittelwerten.

Daher wurde dieses Verfahren hier angewandt. Man darf aber einen wichtigen Kritikpunkt nicht vergessen: Um Übungseffekte auszuschließen, muß unbedingt eine Kontrollgruppe untersucht werden. Wie bereits dargestellt wurde, war dies aus Kostengründen leider nicht möglich, soll aber in zukünftigen Untersuchungen realisiert werden.

Neben der Analyse neuropsychologischer Testwerte wurde in der vorliegenden Arbeit nach Zusammenhängen der Variablenausprägungen mit Befunden der Chirurgie sowie der Neuroradiologie (diffusionsgewichtete MRT) gesucht.

Die kumulierte alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit wurde bei Berechnung der t-Tests nach Bonferoni adjustiert, sie beträgt 0.004, bei Signifikanzniveaus von bis zu $p = 0.05$ kann da noch von einem statistischen Trend gesprochen werden. Das Signifikanzniveau aller anderen Berechnungen liegt bei zweiseitiger Testung bei $p = 0.05$.

4.4.2. Auswertung der neuropsychologischen Tests

Zunächst erfolgte für jede Variable eine deskriptive Datenanalyse, um statistische Kennwerte wie Mittelwert und Standardabweichung für jeden Untersuchungszeitpunkt zu ermitteln. Außerdem wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft, ob die Verteilung der Werte (je Variable und pro Untersuchungszeitpunkt) signifikant von der Normalverteilung abwich oder eine Normalverteilung angenommen werden konnte.

In einem nächsten Schritt kam – sofern eine Normalverteilung der Werte angenommen werden konnte – eine Varianzanalyse mit Meßwiederholung zur Anwendung, um zu

überprüfen, ob sich die Variablenausprägungen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten signifikant voneinander unterscheiden.

Lag keine Normalverteilung vor (Variablenausprägung für einen, zwei, drei oder alle vier Zeitpunkte), wurde der nonparametrische Friedman-Test verwendet.

Ergaben sich zwischen den Untersuchungszeitpunkten signifikante Unterschiede, wurden im nächsten Schritt Paarvergleiche durchgeführt, um zu analysieren, wo genau sich die Variablenausprägungen unterschieden.

Ein signifikantes Ergebnis in der Varianzanalyse mit Meßwiederholung zog den t – Test bei gepaarten Stichproben nach sich, während sich nach einem signifikanten Ergebnis im Friedman-Test der Wilcoxon-Test als nonparametrisches Verfahren anschloß.

Desweiteren wurde mittels Regressionsanalyse überprüft, ob ein früh-postoperatives neuropsychologisches Defizit ein Prädiktor für langfristige kognitive Beeinträchtigungen sein kann.

Die Auflistung über die eingesetzten neuropsychologischen Tests und die statistischen Verfahren zur Berechnung der kognitiven Leistungsveränderungen befindet sich im Anhang.

4.4.3. Auswertung der chirurgischen und neuroradiologischen Daten

Die Daten der Chirurgie wurden nur deskriptiv ausgewertet, statistische Kennwerte wie Mittelwert und Standardabweichung werden aufgezeigt.

Für einzelne Variablen wurde eine Häufigkeitsanalyse durchgeführt, einige Ergebnisse sind in Prozentangaben aufgeführt.

Die neuroradiologischen Daten wurden ebenfalls nur deskriptiv ausgewertet, Ort, Anzahl und Größe der Diffusionsstörungen werden angegeben.

4.4.4. Zusammenhänge zwischen Neuropsychologie und Chirurgie

Zunächst wurde eine multiple lineare Regressions- Analyse durchgeführt, um nach Zusammenhängen zwischen den neuropsychologischen Variablenausprägungen und den chirurgischen Daten zu suchen. Als abhängige Variable diente dort die Differenz der neuropsychologischen Rohwerte des ersten und *zweiten*, des ersten und *dritten* sowie des ersten und *vierten* Zeitpunkts, und zwar von den Variablen, die einen signifikanten

Unterschied im t – Test bzw. Wilcoxon – Test zwischen zwei Zeitpunkten aufgezeigt hatten. Als unabhängige Variablen dienten die erhobenen chirurgischen Variablen.

Es wurde die „schrittweise Methode“ verwendet, bei der nach jedem Schritt die jeweils aufgenommenen Variablen nach der „Rückwärtsmethode“ (beginnend mit der Lösung, die alle unabhängigen Variablen enthält, dann jeweils Ausschluß der unabhängigen Variable mit dem kleinsten partiellen Korrelationskoeffizienten) untersucht werden (Bühl & Zöfel, 1994).

Bei einem signifikanten Effekt in der Regressionsanalyse schloß sich in einem nächsten Schritt eine Varianzanalyse mit Meßwiederholung an, bei der die relevanten Chirurgie-Daten als Kovariaten eingesetzt wurden.

4.4.5. Zusammenhänge zwischen Neuropsychologie und Neuroradiologie

Um schließlich Zusammenhänge zwischen Neuropsychologie und Magnet – Resonanz – Tomographie unmittelbar nach der Operation aufzudecken, wurde für den zweiten Meßzeitpunkt ein t-Test für die beiden Gruppen (mit/ohne Befund) gerechnet, um Unterschiede zwischen ihnen aufzuzeigen. Dabei dienten die neuropsychologischen Testwerte des zweiten Untersuchungszeitpunktes als Testvariablen und die Variable „Befund im MRT / kein Befund im MRT“ als Zwischensubjektfaktor.

Für alle signifikanten Unterschiede wurde dann anschließend eine Regressionsanalyse berechnet, um nachzuweisen, ob ein Befund im MRT wirklich den neuropsychologischen Wert vorhersagen kann.

Für die Analyse des Zusammenhangs zwischen Neuropsychologie und Neuroradiologie drei Monate nach der Operation wurde eine Varianzanalyse mit Meßwiederholung gerechnet, mit dem MRT-Befund (Befund/kein Befund) als Zwischensubjektfaktor.

Diese wurde aber nur für signifikante Veränderungen zwischen dem ersten und dritten Untersuchungszeitpunkt angewandt.

Zur Überprüfung der Frage, ob ein positiver kernspintomographischer Befund eine Woche nach der Operation auch neuropsychologische Beeinträchtigungen drei Monate und drei Jahre nach der Operation vorhersagen kann, wurde eine lineare Regressionsanalyse zwischen signifikant veränderten neuropsychologischen Testwerten (abhängigen Variable) und der unabhängigen Variable „Befund im MRT“ berechnet.

5. Ergebnisse

5.1. Neuropsychologische Befunde

Die Vergleiche der einzelnen Gruppenmittelwerte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten U1 bis U4 sind in der Tabelle 5.1 (Seite 46) zusammengefasst. Im Folgenden werden nun einige der neuropsychologischen Leistungsveränderungen herausgegriffen und näher beleuchtet.

5.1.1. Aufmerksamkeit

In diesen Bereich fallen die beiden neuropsychologischen Tests Trail Making Test B sowie die geteilte Aufmerksamkeit aus der Testbatterie von Zimmermann. Beide verdeutlichen einen ähnlichen Verlauf:

Unmittelbar nach der Operation ergibt sich eine schlechtere Leistung als vor der Operation (TMT-B: $p=.003$, TAP: $p=.008$), das Leistungsniveau hat sich aber drei Monate nach der Operation erholt (TMT-B: $p=.924$, TAP: $p=.444$) und bleibt auch drei Jahre später stabil (TMT-B: $p=.075$, TAP: $p=.348$).

Die Abbildung 1 zeigt die durchschnittlichen Rohwerte der Patienten zu den vier Untersuchungszeitpunkten im Trail Making Test B.

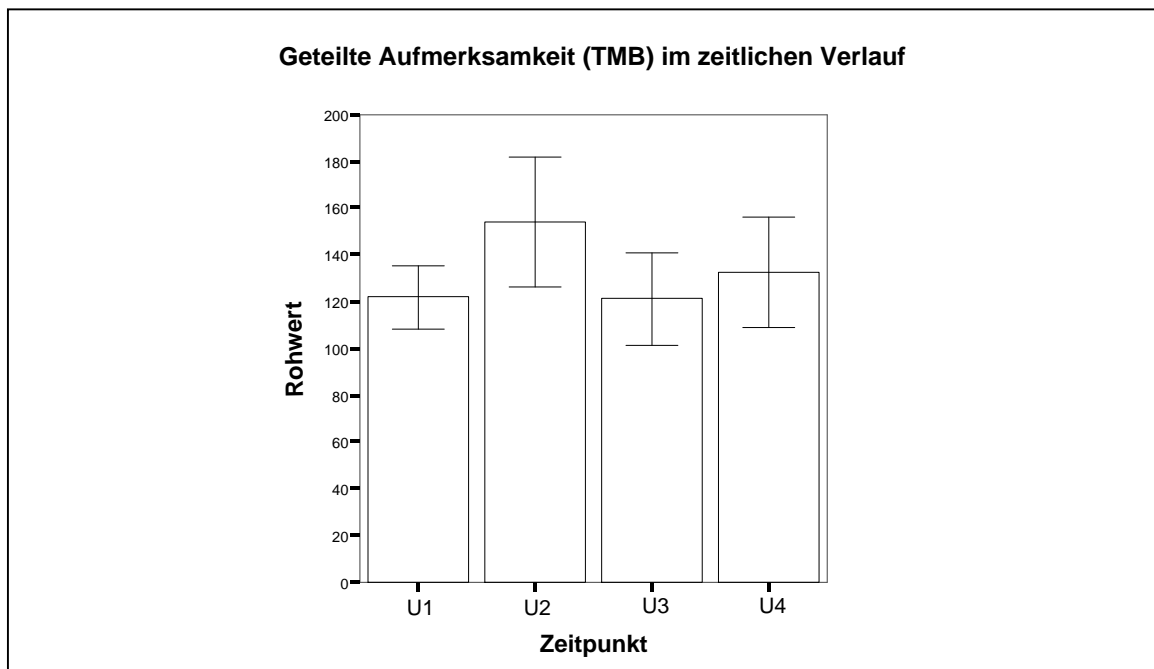


Abb. 1
Durchschnittliche Werte im Trail Making Test B für die vier Untersuchungszeitpunkte

Test	prä-operativ	Verlegung	3 Monate	3 Jahre	p (U1 vs. U2)	p (U1 vs. U3)	p (U1 vs. U4)
Aufmerksamkeit							
Trail Making Test B‡	121.8 ± 42.2	153.9 ± 82.9	121.2 ± 61.4	132,4 ± 63.6	.003*	.924	.075
Geteilte Aufmerksamkeit‡	979.8 ± 109.3	1072.5 ± 166.0	1001.2 ± 170.1	1005.4 ± 144.4	.008 ^(*)	.444	.348
Informationsverarbeitung							
Trail Making Test A‡	48.2 ± 16.0	53.6 ± 22.6	48.1 ± 17.2	47,5 ± 17.9	.086	.961	.700
Gedächtnis							
Wortliste sofort	59.0 ± 9.4	52.9 ± 11.0	51.5 ± 10.7	57.2 ± 13.0	.001*	.000*	.194
Wortliste verzögert	54.6 ± 13.3	46.2 ± 13.3	53.2 ± 13.7	49.2 ± 12.9	.003*	.077	.020
Zahlenspanne vorwärts	45.1 ± 9.1	42.8 ± 8.8	45.5 ± 7.9	45.7 ± 8.7	.122	.918	.897
Zahlenspanne rückwärts	43.5 ± 8.3	40.2 ± 7.6	44.5 ± 7.2	44.8 ± 7.5	.042	.372	.423
Corsi Block Tapping vorwärts	46.8 ± 10.1	43.2 ± 10.7	45.7 ± 11.1	44.7 ± 10.2	.047	.493	.264
Corsi Block Tapping rückwärts	42.1 ± 7.8	40.2 ± 7.6	43.2 ± 8.8	44.3 ± 7.9	.022	.654	.423
Logisches Denken							
Leistungsprüfsystem 50+ Test 3	53.0 ± 9.7	50.4 ± 7.6	55.3 ± 10.1	53.5 ± 8.8	.235	.005 ^(*)	.470
Visuell-räumliches Denken							
Leistungsprüfsystem 50+ Test 9	52.0 ± 8.8	48.2 ± 8.5	52.7 ± 7.4	52.7 ± 8.7	.006	.573	.786
Affekt							
Depression‡	50.4 ± 7.5	57.5 ± 6.8	48.6 ± 8.6	46.4 ± 8.8	.000*	.285	.162
Befindlichkeit‡	50.3 ± 7.4	55.3 ± 11.4	48.2 ± 10.0	46.3 ± 9.4	.013	.647	.240

Daten angegeben als Mittelwert ± SD. Ein höherer Wert bedeutet eine bessere Funktion, außer für die Tests, die mit ‡ markiert sind, bei diesen bedeutet er eine Beeinträchtigung der Funktion. U = Untersuchung, * $p \leq 0.004$ (α adjustiert nach Bonferoni)

Tabelle 4: Neuropsychologische Testwerte prä-operativ (U1), bei Verlegung (U2), 3 Monate (U3) und drei Jahre (U4) nach Operation

5.1.2. Depression

In diesen Bereich fallen die beiden Fragebögen Allgemeine Depressions-Skala (Kurzversion) und die Befindlichkeits-Skala. Hier zeigt sich, dass es im Vergleich zum prä-operativen Niveau unmittelbar nach der Operation zu Beeinträchtigungen der Stimmung bei den Patienten kommt (ADS-K: $p=.000$, Befindlichkeit: $p=.013$), im Mittel liegen die Werte im Bereich einer Depression. Drei Monate nach der Operation haben sich diese Werte erholt (ADS-K: $p=.285$, Befindlichkeit: $p=.647$), nach drei Jahren sind sie noch weiter zurückgegangen und liegen unter dem prä-operativen Niveau (ADS-K: $p=.162$, Befindlichkeit: $p=.240$). Die folgende Grafik verdeutlicht den Verlauf, dargestellt sind die Prozentränge in der Allgemeinen Depressions-Skala zu den verschiedenen Testzeitpunkten.

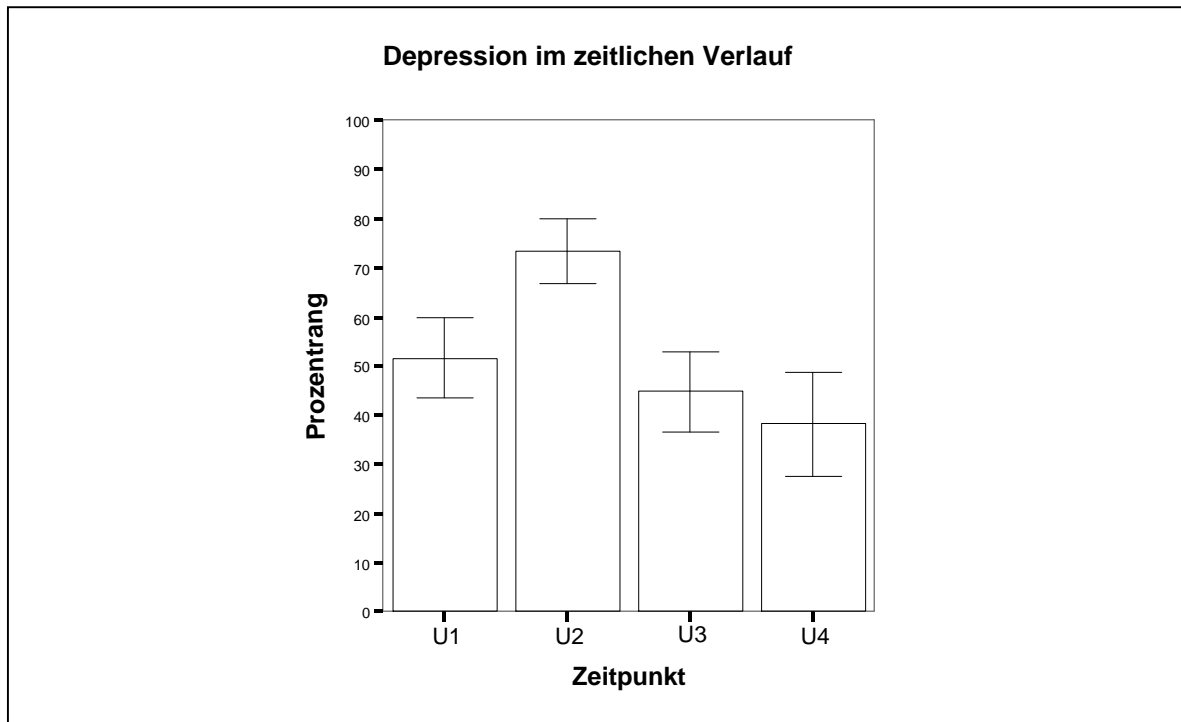


Abb. 2 Durchschnittliche Werte im ADS-K für die vier Untersuchungszeitpunkte

5.1.3 Gedächtnis

Wie der Tabelle 4 zu entnehmen ist, ist eine Woche nach der Operation zum einen die verbale Lernfähigkeit und zum anderen das verbale Langzeitgedächtnis beeinträchtigt, tendenziell finden sich auch Störungen des Arbeitsgedächtnisses für verbales und räumliches Material sowie des Kurzzeitgedächtnisses für räumliches Material.

Drei Monate nach der Operation haben sich Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis für verbales und räumliches Material erholt (Zahlenspanne und Corsi Block, jeweils vorwärts und rückwärts), beeinträchtigt bleibt aber die verbale Lernfähigkeit ($p=.000$), erfasst durch die Wortliste aus dem Nürnberger Altersinventar. Etwa 64% der Patienten zeigen hier noch schlechtere Leistungen als vor der Operation.

Betrachtet man nun die weitere Entwicklung nach drei Jahren, so kann man feststellen, dass im Mittel keine Beeinträchtigungen des Gedächtnisses mehr bestehen. Tendenziell ergeben sich aber Störungen des verbalen Langzeitgedächtnisses ($p=.020$), d.h. bei einigen Patienten bestehen durchaus weiterhin Schwierigkeiten.

Die verbale Lernfähigkeit wird mit $p=.194$ nicht mehr signifikant. Dies liegt daran, dass ein Teil der Patienten nach drei Jahren nicht mehr nachuntersucht werden konnte, die Stichprobe ist also „kleiner“ geworden. 80% der Patienten, die zum Zeitpunkt drei Monate nach der Operation Probleme im Bereich der verbalen Lernfähigkeit gezeigt haben, und die auch nach drei Jahren noch einmal nachuntersucht werden konnten, weisen aber weiterhin Beeinträchtigungen auf.

Der Verlauf der beiden soeben beschriebenen neuropsychologischen Leistungsparameter ist in den folgenden beiden Abbildungen 3 und 4 noch einmal dargestellt, angezeigt werden wieder die mittleren Prozentränge über die vier Untersuchungszeitpunkte hinweg.

Zusätzlich wird die Einzelfalldarstellung der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt U3 im Gegensatz zum Untersuchungszeitpunkt U4 für den jeweiligen Test aufgeführt (Verbale Lernfähigkeit: U3-> Abb. 5a, U4-> Abb. 5b; Verbales Langzeitgedächtnis: U3 -> Abb. 6a, U4 -> Abb. 6b).

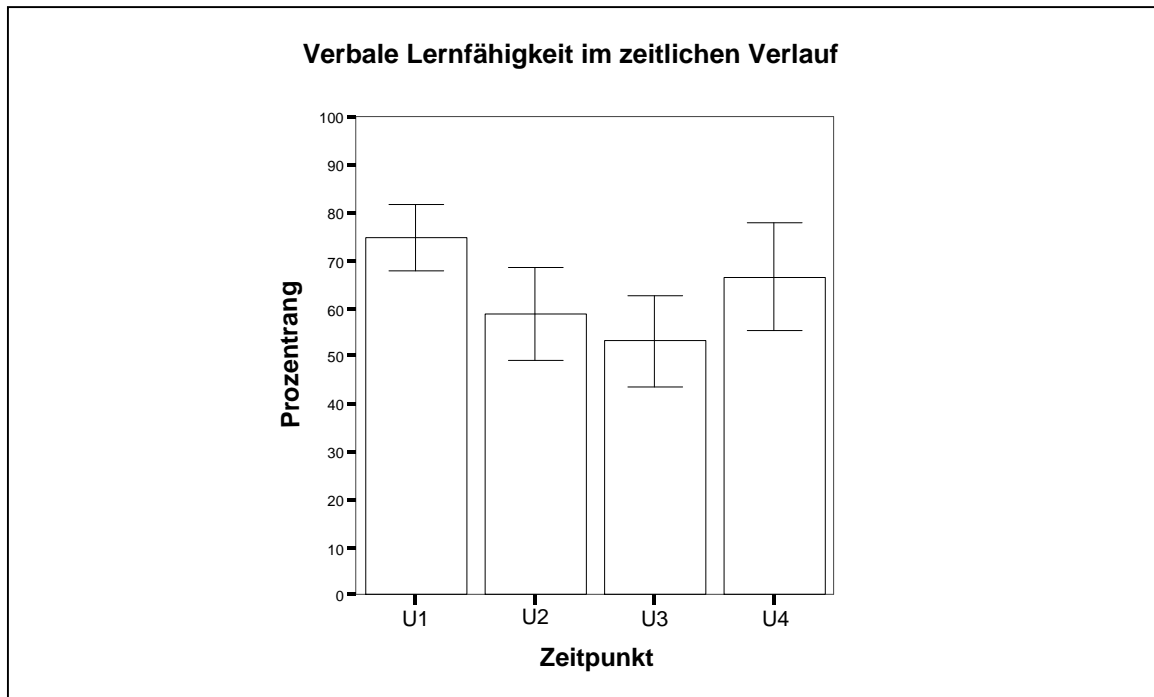


Abb. 3 Durchschnittliche Werte in der Wortliste sofort für die vier Untersuchungszeitpunkte

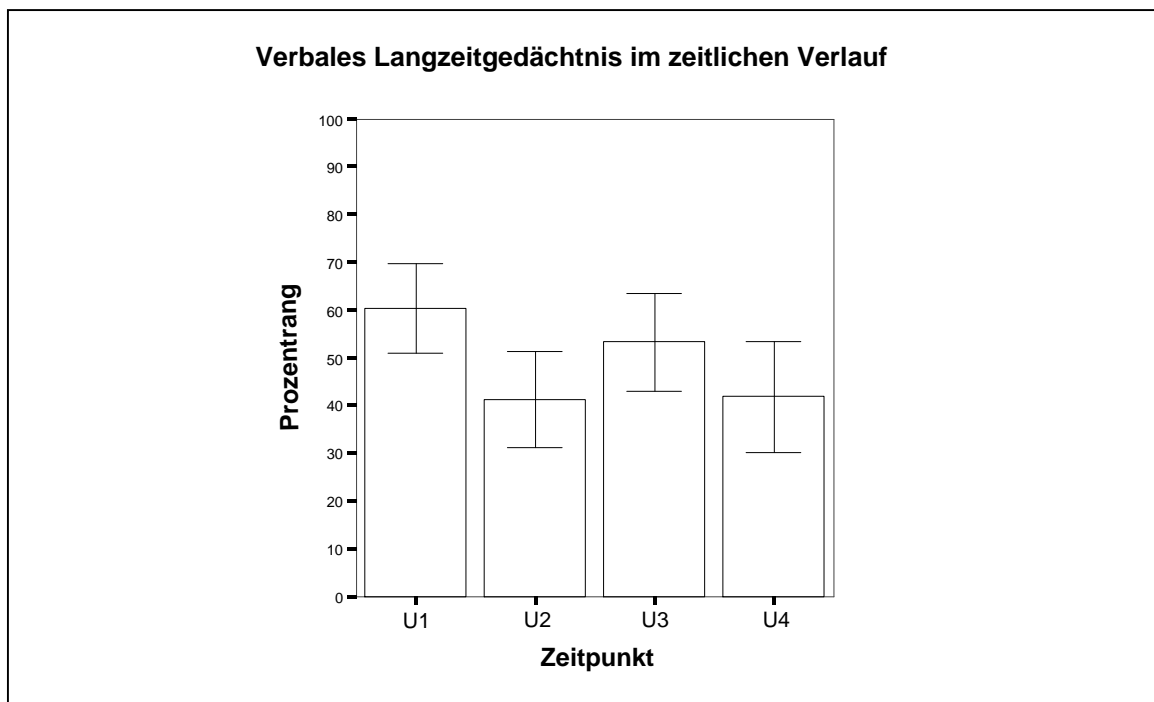


Abb. 4 Durchschnittliche Werte in der Wortliste verzögert für die vier Untersuchungszeitpunkte

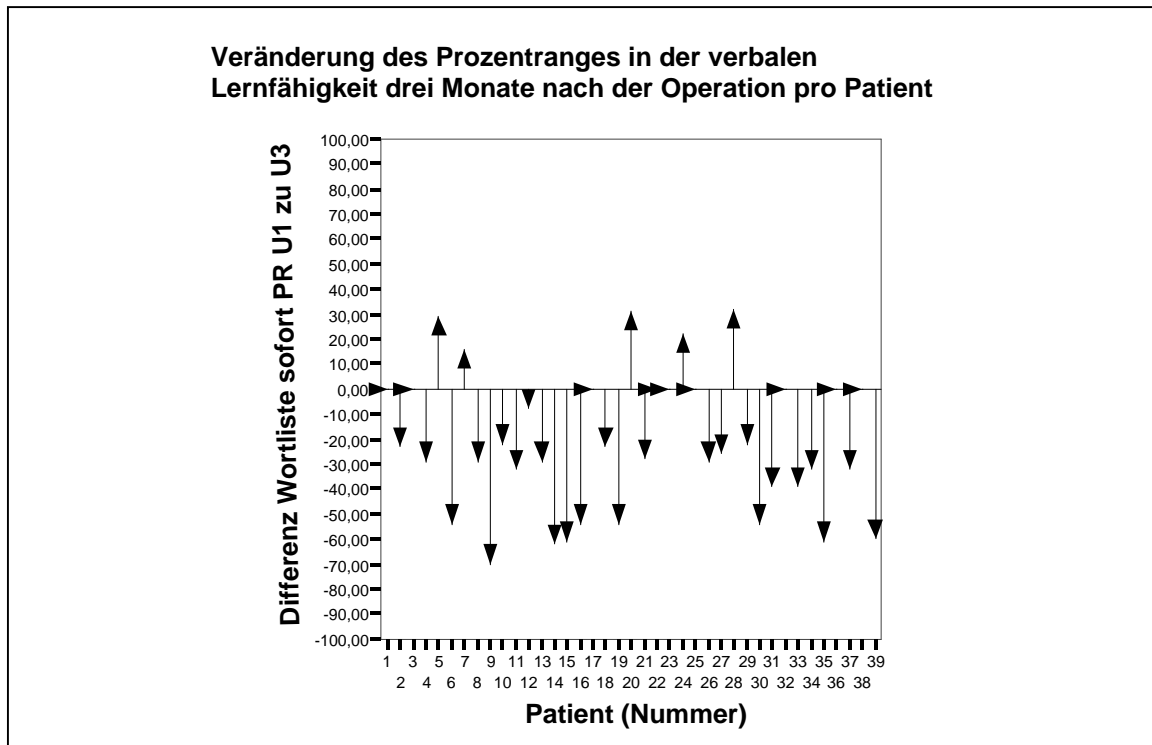


Abb. 5.a Veränderung der Wortliste sofort (Prozentrang) drei Monate nach der Operation pro Patient im Vergleich zur prä-operativen Baseline

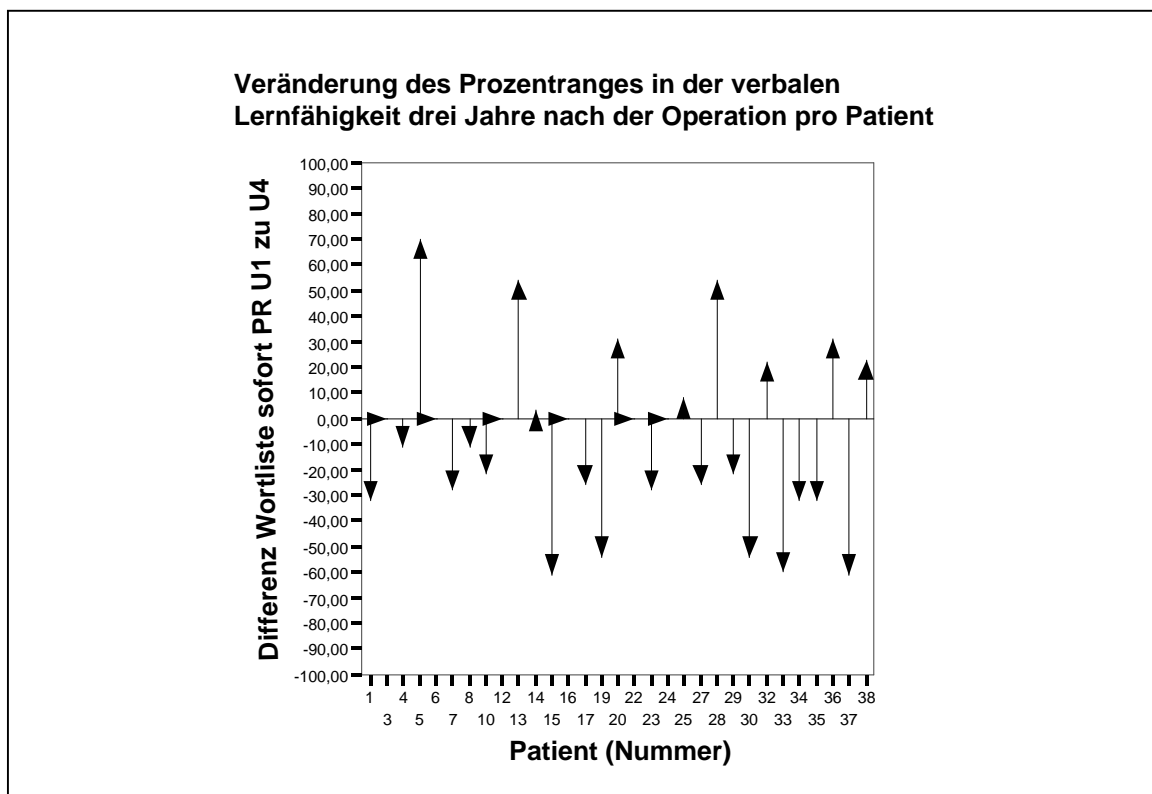


Abb. 5.b Veränderung der Wortliste sofort (Prozentrang) drei Jahre nach der Operation pro Patient im Vergleich zur prä-operativen Baseline

**Veränderung des Prozentranges im verbalen
Langezeitgedächtnis drei Monate nach der Operation pro Patient**

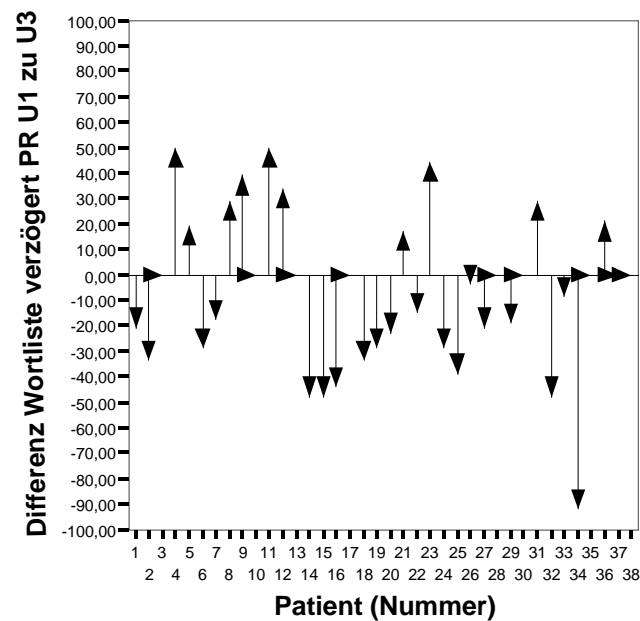


Abb. 6 a Veränderung der Wortliste verzögert (Prozentrang) drei Monate nach der Operation pro Patient im Vergleich zur prä-operativen Baseline

**Veränderung des Prozentranges im verbalen
Langezeitgedächtnis drei Jahre nach der Operation pro Patient**

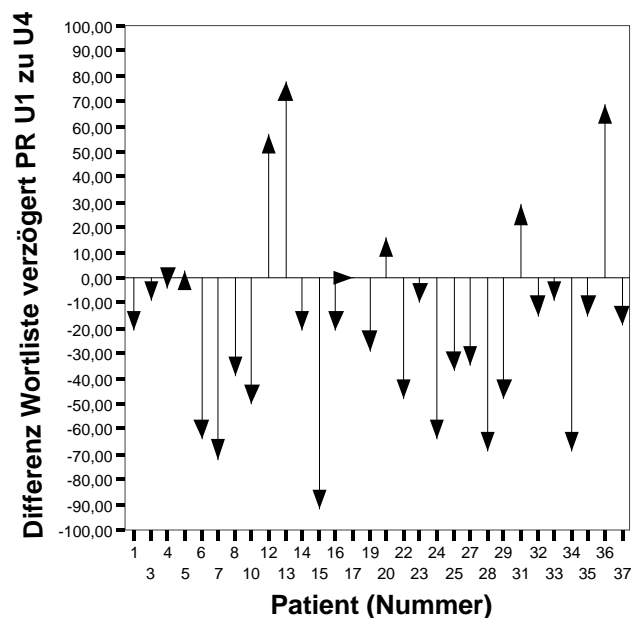


Abb. 6 b Veränderung der Wortliste verzögert (Prozentrang) drei Jahre nach der Operation pro Patient im Vergleich zur prä-operativen Baseline

Anhand der Abbildungen wird deutlich, dass etwa die Hälfte der Patienten (52%) nach drei Jahren noch schlechtere Leistungen in der verbalen Lernfähigkeit zeigen, davon fallen bei etwa einem Viertel dieser Patienten deutlich schlechtere Werte auf.

Nahezu alle dieser Patienten (80%) weisen kontinuierlich schlechtere Werte als vor der Operation auf, auch schon drei Monate nach der Operation haben sich Defizite ergeben.

Im verbalen Langzeitgedächtnis zeigen sogar 77% der Patienten drei Jahre nach der Operation schlechtere Werte, 42% von ihnen sind deutlich schlechter als prä-operativ.

Es stellt sich die Frage, ob ein schlechtes neuropsychologisches Outcome zum Verlegungszeitpunkt ein Prädiktor für spätere neuropsychologische Beeinträchtigungen sein kann. Besonders interessant ist dabei die langfristige Entwicklung nach drei Jahren. Da vorrangig Gedächtnisdefizite vorliegen, wird dieser Bereich näher untersucht.

Mittels Regressionsanalyse wird deutlich, dass Patienten mit verschlechtertem verbalen Langzeitgedächtnis eine Woche nach der Operation auch nach drei Monaten noch schlechter abschneiden als vor ihrer Operation; der früh-postoperative Wert dient als Prädiktor für den spät-operativen Wert. ($df=1$; $F=8,988$; $p=.006$).

Auch nach drei Jahren ergibt die Regressionsanalyse ein signifikantes Ergebnis ($df=1$; $F=15,626$; $p=.000$). Somit kann eine schlechte neuropsychologische Leistung im verbalen Langzeitgedächtnis unmittelbar nach der Operation die langfristige Beeinträchtigung bis zu einer Zeitspanne von drei Jahren nach der Operation vorhersagen.

Die folgende Grafik (Abb. 7) kann das verdeutlichen.

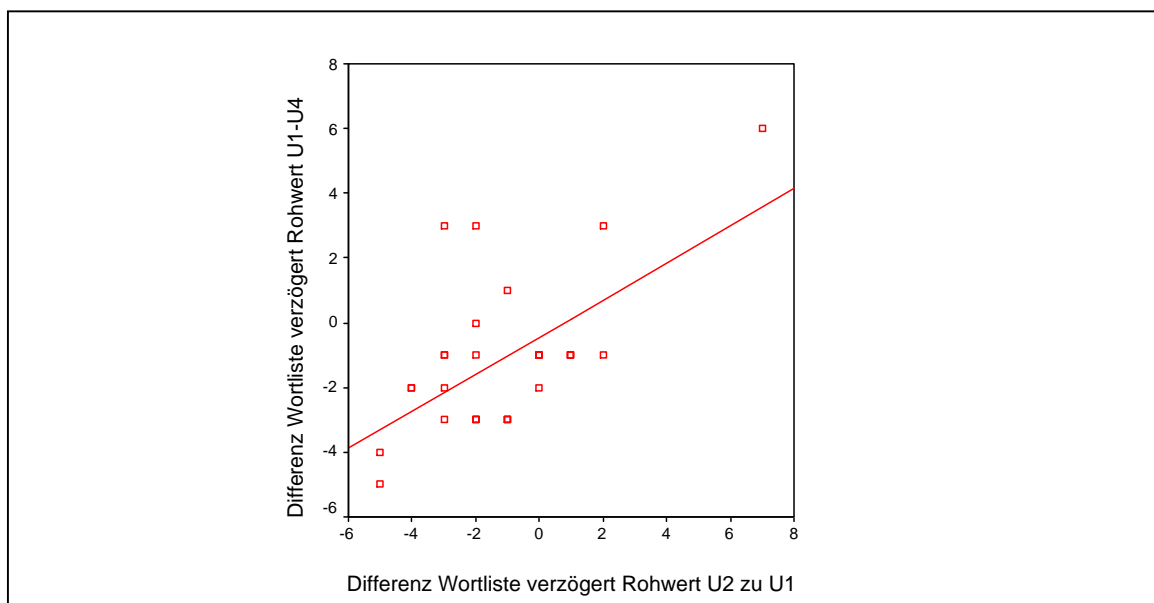


Abb. 7 Verbales Langzeitgedächtnis: Regressionsgerade zwischen der Veränderung zum Verlegungszeitpunkt (Diff. U2U1) und der drei Jahre nach der Operation (Diff. U4U1)

5.1.4. Logisches und räumliches Denken

Die beiden Untertests aus dem Leistungsprüfsystem nach Horn verhalten sich im zeitlichen Verlauf recht ähnlich. Während sich das logische Denken, erfasst mit dem Untertest 3 des LPS50+, eine Woche nach der Operation bei den Patienten tendenziell verschlechtert ($p=.006$), finden sich drei Monate bzw. drei Jahre später keinerlei Beeinträchtigungen mehr.

Das räumliches Denken (Untertest 9) ist unmittelbar nach der Operation unverändert, drei Monate nach der Operation zeigt sich sogar eine tendenzielle Verbesserung ($p=.005$), die durch Übungseffekte zu erklären ist. Drei Jahre nach der Operation liegen keine Veränderungen zur prä-operativen Baseline mehr vor.

5.1.5. Zusammenhänge zwischen den kognitiven Leistungen und der Befindlichkeit

Um zu untersuchen, ob die Verschlechterung der Befindlichkeit Auswirkungen auf die neuropsychologischen Testwerte hat, wurde eine Regressionsanalyse gerechnet.

Bei der Allgemeinen Depressions-Skala konnte ein Einfluß auf die kognitiven Leistungen eine Woche nach der Operation festgestellt werden.

Dies gilt vor allem für die Aufmerksamkeitswerte und für das verbale Langzeitgedächtnis. ($F = 3.913$; $df = 3$; $p = .018$).

Gleiches gilt für die Befindlichkeits-Skala, eine Verschlechterung der Testwerte in diesem Bereich hat Einfluß auf die verbale Lernleistung. ($F = 4.754$; $df = 1$; $p = .037$).

Dieser Einfluss der Stimmung auf die neuropsychologischen Leistungsparameter lässt sich drei Monate sowie drei Jahre nach der Operation nicht mehr nachweisen. Die Stimmung der Patienten hat sich zu diesem Zeitpunkt erholt, trotzdem finden sich weiterhin Defizite im verbalen Gedächtnis.

5.2. Chirurgische Befunde

Erfasst wurde zunächst, welche Risikofaktoren für eine coronare Herzerkrankung bei den Patienten vorlagen. Dazu zählen dazu arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotin und die familiäre Vorbelastung.

Weiterhin wurden postoperative Ereignisse sehr genau beobachtet und dokumentiert.

Außerdem wurden verschiedene Operationsparameter erfasst. Sie befinden sich zusammen mit den Risikofaktoren in der folgenden Tabelle (Tab. 5).

Es sind noch viele andere Variablen erhoben worden (z.B. die Konzentration des Proteins S100). Diese sind aber für die vorliegende Arbeit nicht weiter relevant und werden daher auch nicht näher aufgeführt.

Variable	Patienten (n=39)
Klinische Variablen	
EF (%)	61.74 ± 10.62
Früherer Myokard-Infarkt (n [%])	8 (20)
Hypertonie (n [%])	30 (77)
Diabetes mellitus (n [%])	13 (33)
Hyperlipidemie (n [%])	28 (72)
Nikotin-Abusus (n [%])	18 (46)
Adipositas (n [%])	14 (36)
Familiäre Vorbelastung (n [%])	13 (33)
Intra-operative Parameter	
Anzahl der Bypässe (n)	3.2 ± 0.9
Aorten-Abklemmzeit (min)	79.5 ± 20.3
Bypass-Zeit (min)	95.5 ± 26.4
Minimale Hb-Konzentration (g/dl)	7.7 ± 1.1
Minimaler PO ₂ während HLM (mmHg)	216.9 ± 39.4
Minimal MAP während HLM (mmHg)	58.4 ± 5.8
Postoperative Ereignisse	
Arrhythmien (n [%])	16 (41)
Durchgangssyndrom (n [%])	5 (13)
Re-Operation (n [%])	2 (5)
Behandlungsbedürftiger Pneumothorax (n [%])	3 (8)

Tab. 5 Klinische Variablen und intra- bzw. post-operative Verlaufsvariablen

Angegeben sind jeweils Mittelwerte ± SD, sofern nicht anders bezeichnet; in Klammern jeweils Prozent der Patienten
 EF= Ejection fraction des linken Ventrikels (Pumpleistung), Hb= Hämoglobin, PO₂= Sauerstoff-Partialdruck,
 HLM= Herz-Lungen-Maschinen-Zeit, MAP= durchschnittlicher arterieller Druck

5.3. Befunde der diffusionsgewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie

Bei 13 Patienten fanden sich prä-operativ Auffälligkeiten im MRT, bei einigen lagen auch mehrere Befunde vor. Meist waren dies kleine, beiseitige multiple Lakunen im Marklager, bei einem Patienten fand sich ein alter MCA-hämodynamischer Infarkt (links dorsal).

Die folgende Tabelle (Tab. 6) gibt einen Überblick über die präoperativen Befunde.

Präoperativer Befund	Anzahl Patienten
Multiple Lakunen im Marklager beidseitig	5
Lakunen im Marklager rechts	4
Lakunen in den Stammganglien	1
Lakunen in der Capsula externa links	1
Lakunen im caudatus-Kopf rechts	1
Lakunen im rechten Hirnschenkel	1
Lakunen temporal rechts und im frontalen Mittelspalt	1
MCA-hämodynamischer Infarkt (links dorsal)	1
Hirnvolumenminderung	2
multiple erweiterte perivaskuläre Räume	1

Tab. 6 Übersicht über die präoperativen Befunde im MRT

Unmittelbar nach der Operation konnten 39 Patienten mittels MRT untersucht werden, davon zeigten 21 Patienten (53,8%) frische Läsionen.

Die frischen Diffusionsstörungen, die unmittelbar nach der Operation beobachtet wurden, waren drei Monate später bei keinem Patienten mehr nachweisbar. Dies ist ein Hinweis darauf, daß es sich bei den Befunden um reversible Beeinträchtigungen der Nervenzellen handelt. Im Abschnitt 6 wird darauf noch näher eingegangen werden. Im Folgenden soll nun aufgeschlüsselt werden, wo die Diffusionsstörungen lagen und wie groß sie in etwa waren. Die Auswertung erfolgte durch die Radiologie.

Lokalisation	Befund rechts (gemessen in mm ³)	Befund links (gemessen in mm ³)	Gesamt (gemessen in mm ³)
Hirnstamm	104,0		
Summe	104,0	0,0	104,0
Kleinhirn	248,6	745,5	
	110,0	309,6	
	253,0	123,0	
Summe	611,6	1178,1	1789,7
Frontal	136,5	201,5	
	84,5	149,5	
	130,0	84,0	
	136,8	104,0	
	117,0	163,0	
	136,5	260,0	
Summe	741,3	962,0	1703,3
Parietal	42,3	78,0	
	158,4	143,0	
	149,5	214,5	
	156,0	388,8	
		352,8	
		19,5	
Summe	506,2	1196,6	1702,8
Occipital	279,5	143,0	
	208,0	32,5	
	188,0	149,5	
	130,0	396,5	
	403,0		
	84,5		
Summe	1293,0	721,5	2014,5
Temporal	97,5		
Summe	97,5	0,0	97,5
Cella media (Seitenventrikel)		180,0	
Summe	0,0	180,0	180,0
Marklager frontal		260,0	
		71,5	
		432,0	
		286,0	
Summe	0,0	1049,5	1049,5
Basalganglien		576,0	
Summe	0,0	576,0	576,0
Gesamtvolumen	3353,6	5863,7	9217,3

Tab. 7 Lokalisation der frischen Läsionen unmittelbar nach der Operation

Die gefundenen Läsionen sind im Einzelnen sehr klein und über das gesamte Gehirn verteilt. Nur vereinzelt treten Läsionen von über 500mm^3 auf, doch auch dieser Wert ist als gering einzustufen.

Die Läsionen verteilen sich etwa in gleichen Teilen auf die linke und rechte Hemisphäre, mit einer erhöhten Gesamtvolumenzahl der linken gegenüber der rechten Hemisphäre.

Während links mehr parietale Schädigungen auftreten, sind es rechts mehr occipitale Schädigungen.

Temporale Läsionen finden sich kaum (nur eine sehr kleine rechts), im Frontal – Lappen sind rechts genauso viele Läsionen zu finden wie links, diese sind im Bezug auf das Volumen aber links etwas größer.

Läsionen finden sich auch im Kleinhirn, sie sind links doppelt so groß wie rechts.

Vereinzelte Schädigungen treten zudem im Hirnstamm, in den Basalganglien und im frontalen Marklager auf.

Es bleibt festzuhalten, daß die meisten Patienten (ca. 70%) nur eine oder zwei Läsionen erlitten. Allerdings gab es auch Patienten mit bis zu sieben Läsionen, hier soll nun kurz aufgeschlüsselt werden, wie die Anzahl der Läsionen verteilt war.

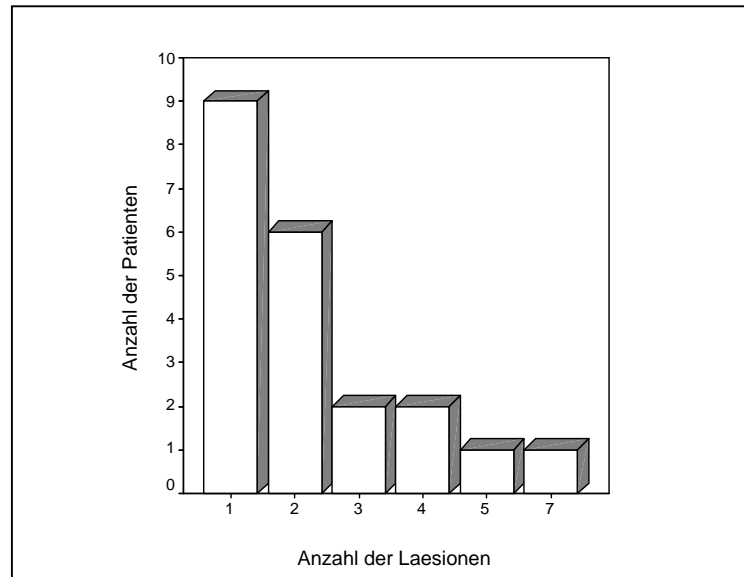


Abb. 8 Anzahl der Läsionen aufgeschlüsselt nach Patienten

Außerdem ist die Aufschlüsselung des Volumens der Läsionen nach Patienten interessant. Dabei fällt eine sehr große Streuung auf. Während der eine Patient nur ein Läsionsvolumen von 100mm^3 aufweist, liegt es bei einem anderen bei 920mm^3 .

Zudem ist die jeweilige Anzahl der Läsionen zu beachten. Denn die größte Anzahl an Läsionen bedeutet nicht automatisch auch das größte Gesamtvolumen bei einem Patienten. Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung des Volumens je nach Patient, angegeben ist außerdem jeweils die Anzahl der Läsionen (je nach Patient).

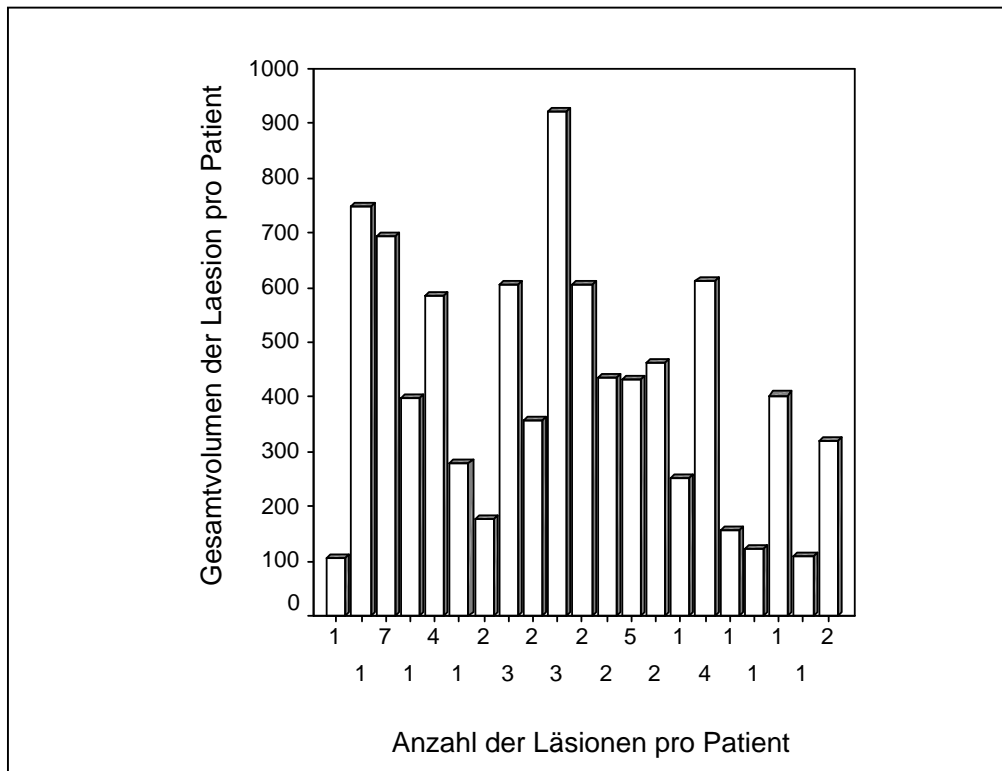


Abb. 9 Gesamtvolumen (in mm³) und Anzahl der Läsionen je nach Patient

5.4. Zusammenhänge zwischen Neuropsychologie und Chirurgie

5.4.1. Allgemeines

Bevor auf die spezifischen neuropsychologischen Befunde eingegangen wird, soll hier noch kurz auf die postoperativen Ereignisse bzw. Risikofaktoren eingegangen werden, die von der Chirurgie erfaßt wurden. Es werden an dieser Stelle auch gleich Hinweise auf die MRT-Befunde gegeben, damit die Zusammenhänge übersichtlich bleiben.

Es ist festzuhalten, daß kein Zusammenhang zwischen einem Durchgangssyndrom und neuropsychologischen Defiziten zu jedem Zeitpunkt nach der Operation gefunden werden konnte. Patienten mit Durchgangssyndrom wiesen auch überwiegend keine frischen Läsionen im MRT auf.

Gleiches gilt für die Arrhythmien. Die MRT-Befunde sind gleich verteilt, die eine Hälfte dieser Patienten weist einen Befund auf, die andere nicht.

Die beiden Patienten, die erneut operiert werden mußten, wiesen auch beide nach drei Monaten sowie nach drei Jahren noch Gedächtnisprobleme auf. Während der eine aber einen Befund im MRT nach der Operation zeigte, war das bei dem anderen nicht der Fall.

Ein prä-operativer Herzinfarkt hat keinen direkten Einfluss auf den Verlauf der neuropsychologischen Leistungsparameter. Patienten mit präoperativem Herzinfarkt weisen aber überwiegend frische postoperative MRT-Befunde auf, unabhängig davon, ob sie schon präoperativ einen MRT-Befund aufwiesen oder nicht.

Alle weiteren postoperativen Ereignisse sind als gering einzustufen und werden daher nicht mehr näher untersucht.

5.4.2. Zusammenhänge eine Woche nach der Operation

Zunächst wurde eine multiple lineare Regression berechnet. Als abhängige Variable diente die Differenz der Rohwerte der signifikant veränderten neuropsychologischen Variablen zwischen Meßzeitpunkt U1 und U2. Eine negative Differenz bedeutet eine Verschlechterung der Lernleistung.

Der minimale Hb-Wert während der Herz-Lungen-Maschinen-Zeit (HLM), der mittlere arterielle Druck während HLM, der Sauerstoff-Partialdruck während HLM, der Sauerstoff-Partialdruck postoperativ, die Bypass-Zeit sowie die Aortenabklemmzeit dienten als unabhängige Variablen.

Für die Stimmungswerte ergab sich kein Einfluß der chirurgischen Operations-Parameter. Für die Aufmerksamkeit (Median von der geteilten Aufmerksamkeit aus der TAP) finden sich Einflüsse sämtlicher chirurgischer Operations-Parameter, am stärksten ist der Einfluß der Bypass-Zeit, des mittleren arteriellen Drucks während HLM sowie des Sauerstoffpartialdrucks postoperativ. ($F=5,662$; $df=3$; $p=.004$)

Bei der anschließenden Varianzanalyse mit Messwiederholung mit diesen chirurgischen Variablen als Kovariaten fand sich neben einem Haupteffekt für den Aufmerksamkeitswert ($F=5,817$; $df=1$; $p=.030$), eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Faktor „Aufmerksamkeit“ und dem Faktor „Bypass-Zeit“ ($F=6,796$; $df=1$; $p=.014$) sowie zwischen dem Faktor „Aufmerksamkeit“ und „Sauerstoffpartialdruck postoperativ“ ($F=6,553$; $df=1$; $p=.016$).

Die Analyse der verbalen Lernfähigkeit ergab ein signifikantes Modell für den chirurgischen Parameter „minimaler Hb während HLM“ ($F=5,766$; $df=1$; $p=.022$), die anschließende Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte neben einem Haupteffekt für die verbale Lernfähigkeit ($F=8,294$; $df=1$; $p=.007$) eine signifikante Wechselwirkung mit dem Faktor „minimaler Hb während HLM“ ($F=5,553$; $df=1$; $p=.024$).

Auch das verbale Langzeitgedächtnis wird durch die Chirurgie beeinflusst, hier findet sich ein signifikantes Modell für den Parameter „Aortenabklemmzeit“ ($F=4,834$; $df=1$; $p=.034$). Die Varianzanalyse liefert eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren „verbales Langzeitgedächtnis“ und „Aortenabklemmzeit“ ($F=4,744$; $df=1$; $p=.036$)

Dieser Zusammenhang lässt sich aber nach einer Korrektur der Ausreißer nicht mehr nachweisen.

Alle anderen erhobenen neuropsychologischen Variablen werden nicht durch die erhobenen chirurgischen Parameter beeinflusst.

Insgesamt ergeben sich keine direkten Einflüsse einzelner chirurgischer Operations-Parameter auf die neuropsychologischen Leistungen eine Woche nach der Operation, vielmehr scheint das Zusammenwirken mehrerer chirurgischer Variablen zu früh-postoperativen Veränderungen kognitiver Leistungen zu führen, hier sind insbesondere die Aufmerksamkeitswerte zu nennen.

5.4.3. Zusammenhänge drei Monate nach der Operation

Drei Monate nach der Operation findet sich weiterhin eine Beeinträchtigung der verbalen Lernfähigkeit. Die Regressionsanalyse ergibt ein signifikantes Modell für die Faktoren „mittlerer arterieller Druck während HLM“, „minimaler Hb während HLM“ und „Sauerstoff-Partialdruck während HLM“ ($F=4,626$; $df=3$; $p=.008$). Aber auch das Modell, das zusätzlich die Faktoren „Aorten-Abklemmzeit“ und „Bypass-Zeit“ mit einbezieht, wird schon signifikant ($p=.039$).

Die anschließende Varianzanalyse ergibt allerdings lediglich eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Faktor „Sauerstoff-Partialdruck während HLM“ und der verbalen Lernfähigkeit. ($F=8,523$; $df=1$; $p=.006$), die sich bei genauerer Analyse aber auf einen Ausreißer zurückführen lässt.

Damit ergeben sich nach drei Monaten keine direkten Einflüsse einzelner chirurgischer Operationsparameter auf das verbale Gedächtnis, vielmehr scheint das Zusammenwirken mehrerer chirurgischer Variablen für Beeinträchtigungen verantwortlich zu sein.

5.4.4. Zusammenhänge drei Jahre nach der Operation

Nach drei Jahren bestehen im Mittel keine signifikanten Beeinträchtigungen der erfassten neuropsychologischen Leistungsparameter mehr, einige Patienten zeigen jedoch weiterhin Defizite im verbalen Langzeitgedächtnis. Die statistische Analyse liefert ähnliche Ergebnisse wie unter 5.4.3. angegeben: Findet man mittels Regressionsanalyse noch ein signifikantes Modell für die Faktoren „Aorten-Abklemmzeit“, „mittlerer arterieller Druck während HLM“, „Sauerstoffpartialdruck post-operativ“ und „Sauerstoff-Partialdruck während HLM“ ($F=3,496$; $df=4$; $p=.021$), so lassen sich durch die Varianzanalyse keine signifikanten einzelnen Wechselwirkungen mit den Gedächtnisparametern feststellen.

Eine genaue Analyse der Risikofaktoren für koronare Herzerkrankungen (Häufigkeitsanalyse) ergab für die verbale Lernfähigkeit keinen Unterschied zwischen Patienten, die sich im Vergleich zu den prä-operativen Leistungen nach drei Jahren verbessert haben, und Patienten, die sich hier verschlechtert haben.

So haben zwar ca. 70% der Patienten mit Beeinträchtigungen der verbalen Lernfähigkeit nach drei Jahren eine Fettstoffwechselstörung und Bluthochdruck. Aber von den Patienten, die drei Jahre nach der Operation bessere Leistungen im Bereich der verbalen

Lernfähigkeit zeigen, haben etwa 80% ebenfalls dieses Profil der Risikofaktoren. Auch der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus ist in beiden Gruppen etwa gleichverteilt.

Ganz anders stellt sich das Bild beim verbalen Langzeitgedächtnis dar. Wie bereits angemerkt wurde, zeigen 77% der Patienten hier drei Jahre nach der Operation verschlechterte Leistungen.

Vergleicht man nun die beiden Patientengruppen (Leistungen verschlechtert vs. verbessert) miteinander, so fällt auf, dass die Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen im verbalen Langzeitgedächtnis drei Jahre nach der Operation prozentual gesehen häufiger Raucher sind und zudem häufiger an Bluthochdruck, Diabetes und Adipositas leiden als die Patienten, die wieder ihr altes prä-operatives Leistungsniveau erreichen oder sich sogar noch verbessert haben. Die folgende Tabelle kann dies verdeutlichen.

Risikofaktor	Verbales Langzeitgedächtnis drei Jahre nach der OP	
	schlechter als prä-operativ (n = 24)	gleich / besser als prä-operativ (n = 6)
Hypertonie (n [%])	21 (87)	3 (50)
Fettstoffwechselstörung (n [%])	18 (75)	5 (83)
Diabetes mellitus (n [%])	7 (29)	1 (17)
Nikotinabusus (n [%])	11 (46)	1 (17)
Adipositas (n [%])	11 (46)	1 (17)

Tab. 8 Langzeitfolgen gesundheitlicher Risikofaktoren für den neuropsychologischen Leistungsparameter Langzeitgedächtnis

Die Regressionsanalyse wurde allerdings für keinen einzelnen Risikofaktor (Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörung) signifikant, so dass nicht von einem direkten kausalen Zusammenhang zwischen Beeinträchtigungen des verbalen Langzeitgedächtnisses und z.B. Hypertonie gesprochen werden kann. Ein ungünstiges Risikoprofil, das sich aus mehreren Risikofaktoren zusammensetzt, scheint aber persistierende Gedächtnisdefizite mit zu bedingen. Weitere Untersuchungen zur Ursache dieser Beeinträchtigungen nur bei bestimmten Patienten sind daher indiziert.

5.5. Zusammenhänge zwischen Neuropsychologie und Neuroradiologie

5.5.1. Zusammenhänge eine Woche nach der Operation

Es wurden überwiegend keine direkten Zusammenhänge zwischen einem kernspintomographischen Befund eine Woche nach der Operation und den neuropsychologischen Beeinträchtigungen gefunden.

Eine Ausnahme stellt die verbale Lernfähigkeit dar, Patienten mit einem Befund im MRT zeigen in diesem Bereich signifikant schlechtere Leistungen als Patienten ohne einen solchen Befund ($F = .576$; $df = 37$; $p = .000$). Die folgende Grafik kann dies verdeutlichen:

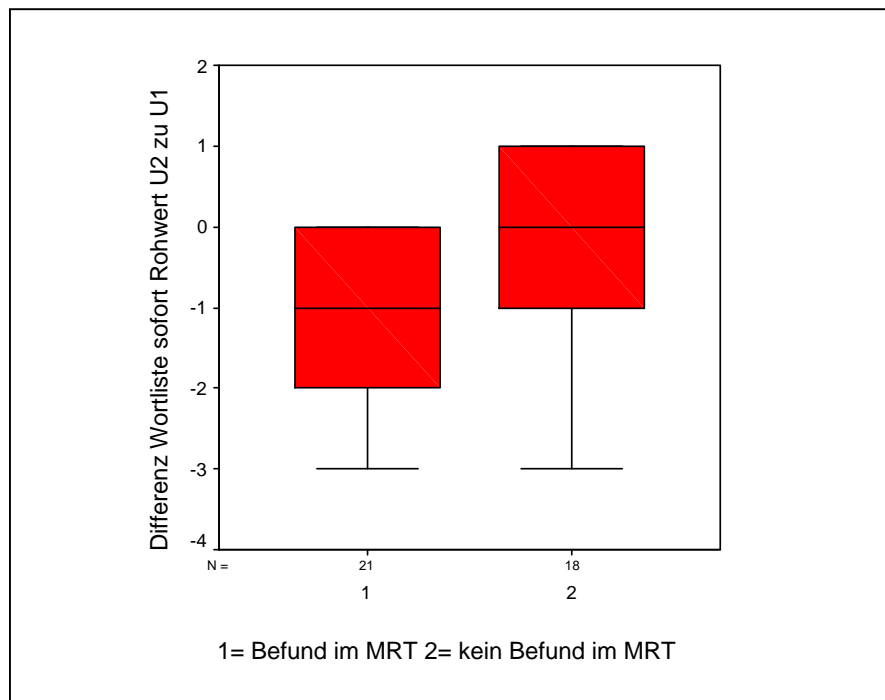


Abb. 10 Veränderung der verbalen Lernfähigkeit eine Woche nach der Operation bei Patienten mit bzw. ohne frische Läsionen im MRT

Die lineare Regressionsanalyse wurde signifikant ($F = 10.708$; $df = 1$; $p = .002$), ein nach einer Woche nachweisbarer Befund im MRT kann damit ein Defizit in der verbalen Lernfähigkeit eine Woche nach der Operation vorhersagen.

Darüber hinaus zeigten Patienten mit einem positiven Befund im MRT auch schlechtere Aufmerksamkeitswerte als die Patienten ohne einen solchen Befund ($p = .034$). Die Regressionsanalyse ergab allerdings nur einen statistischen Trend ($F = 4.057$; $df = 1$; $p = .052$).

5.5.2. Zusammenhänge drei Monate nach der Operation

Im Abschnitt 5.1 wurde deutlich, daß die Patienten drei Monate nach der Operation noch immer signifikant schlechtere Ergebnisse beim Lernen einer Wortliste zeigen.

Im Folgenden soll nun nach Zusammenhängen mit den Daten der Neuroradiologie gesucht werden. Gibt es einen Hinweis darauf, daß die schlechten Gedächtnisleistungen mit den in der Magnet-Resonanz-Tomographie entdeckten Diffusionsstörungen zusammenhängen?

Die Varianzanalyse mit Meßwiederholung, in der ein MRT-Befund als Zwischensubjektfaktor eingesetzt wurde, konnte neben einem Haupteffekt für den Faktor „Wortliste sofort“ ($F = 8.741$; $df=2$; $p = .000$) auch eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Faktor „Wortliste sofort“ und „Befund im MRT“ aufzeigen ($p = .034$).

Unterteilt man den Datensatz in Patienten mit sowie ohne Befund im MRT, und berechnet für jede dieser beiden Gruppen einen separaten t-Test für die Variable „Wortliste sofort“, zeigt nur noch die Gruppe mit Befund im MRT einen Gedächtnisbefund ($p = .017$).

Bei den Patienten ohne Befund im MRT findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen Meßzeitpunkt U1 und U3 ($p = .102$).

Das gleiche Ergebnis zeigte sich auch schon beim Vergleich U1 zu U2; Patienten mit Befund im MRT zeigen eine Woche nach der Operation signifikant schlechtere Leistungen bei der verbalen Lernfähigkeit als die Patienten ohne Befund (siehe dazu Abschnitt 5.5.1).

Um nun abzuklären, ob ein Befund im MRT tatsächlich die Leistung beim Lernen einer Wortliste drei Monate nach der Operation vorhersagen kann, wurde eine lineare Regressionsanalyse zwischen der abhängigen Variable „Wortliste sofort“ und der unabhängigen Variable „Befund im MRT“ gerechnet.

Hier ergab sich allerdings kein signifikanter Effekt ($p = .215$).

5.5.3. Zusammenhänge drei Jahre nach der Operation

Obwohl nach drei Jahren im Mittel keine signifikanten Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen mehr vorlagen, zeigten einige Patienten noch Defizite im verbalen Langzeitgedächtnis.

Die deshalb trotzdem durchgeführte Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte aber keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen bestehenden neuropsychologischen Leistungen im Bereich des verbalen Gedächtnisses und neuroradiologischen Befunden.

5.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Unmittelbar nach der aorto-coronaren Bypass – Operation zeigten die Patienten in den Bereichen verbale Lernfähigkeit, verbales Langzeitgedächtnis und Aufmerksamkeit, sowie tendenziell im Bereich logisches Denken und Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis für verbales sowie räumliches Material signifikant beeinträchtigte Leistungen. Zudem konnte eine Erhöhung der Depressionswerte beobachtet werden.

Es ist aber gezeigt worden, daß keine kausalen Zusammenhänge zwischen den verschlechterten Befindlichkeitswerten und den kognitiven Leistungen bestehen.

Doch auch drei Monate nach der Operation finden sich bei der Mehrheit der Patienten (ca. 64%) noch kognitive Beeinträchtigungen, obwohl die Depressionswerte wieder in einem normalen Bereich liegen und keine Auffälligkeiten in der Aufmerksamkeit mehr zu finden sind. Diese kognitiven Beeinträchtigungen liegen im Bereich der verbalen Lernfähigkeit.

Dargestellt wurde die Veränderung der Rohwerte, die von den absoluten Werten her zunächst gering erscheint. Betrachtet man aber die Prozentrangplätze (im Hinblick auf eine Normstichprobe hirngesunder Probanden), so ist bei der verbalen Lernfähigkeit ein Abfall der Werte von 73.02 (SD = 24.83) vor der Operation auf 62.31 (SD = 28.25) zum Zeitpunkt U2 bis zu einem Wert von 56.54 (SD = 30.28) drei Monate nach der Operation zu beobachten. Nach drei Jahren liegt dieser Wert wieder bei 66.61 (SD = 31.12).

Die Befunde im MRT können die persistierenden neuropsychologischen Beeinträchtigungen nicht direkt erklären.

Eine Woche nach der Operation zeigen sich nur in der verbalen Lernfähigkeit signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne kernspintomographische Auffälligkeiten. Hier läßt sich ein direkter Zusammenhang erkennen, Patienten mit einem positiven Befund im MRT zeigen signifikant häufiger Beeinträchtigungen der verbalen Lernfähigkeit als Patienten ohne einen solchen Befund.

Außerdem zeigen Patienten mit cerebralen Diffusionsstörungen schlechtere Aufmerksamkeitswerte als Patienten mit unauffälligem Befund im MRT. Diese Unterschiede sind aber nicht signifikant.

Zwischen allen anderen neuropsychologischen Beeinträchtigungen, die eine Woche nach der Operation erhoben werden konnten, und einem positiven Befund im MRT ließ sich kein Zusammenhang nachweisen.

Auch nach drei Monaten findet sich zwar ein Zusammenhang zwischen der verbalen Lernfähigkeit und einem Befund im MRT, dieser ist aber als nicht kausal anzusehen.

Nach drei Jahren lassen sich für die Gesamtstichprobe keine neuropsychologischen Beeinträchtigungen mehr finden. Zusammenhänge zwischen MRT-Befund und den persistierenden neuropsychologischen Beeinträchtigungen einiger Patienten im Bereich des verbalen Gedächtnisses lassen sich nicht aufzeigen.

Die weite Streuung und die insgesamt sehr geringe Größe der Diffusionsstörungen im Gehirn sind Hinweise darauf, daß ein positiver MRT-Befund die kognitiven Beeinträchtigungen nicht ausreichend erklären kann.

Die nähere Untersuchung der chirurgischen Daten ergab dagegen unmittelbar post-operativ einen weitaus stabileren Zusammenhang zwischen Chirurgie und Neuropsychologie.

Für die Aufmerksamkeit (Median von der geteilten Aufmerksamkeit aus der TAP) finden sich Einflüsse sämtlicher chirurgischer Operations-Parameter, am stärksten ist der Einfluß der Bypass-Zeit, des mittleren arteriellen Drucks während der Herz-Lungen-Maschinen-Zeit (HLM) sowie des Sauerstoffpartialdrucks postoperativ. Für die verbale Lernleistung ergibt sich ein Zusammenhang mit dem chirurgischen Parameter „minimaler Hb-Wert während HLM“.

Aber auch zum Zeitpunkt drei Monate nach der Operation finden sich Einflüsse chirurgischer Parameter auf kognitive Leistungen. Es besteht ein Einfluß des Sauerstoff-Partialdrucks während der Herz-Lungen-Maschinenzeit auf die verbale Lernleistung drei Monate nach der Operation.

Dabei scheint insgesamt eher das Zusammenspiel mehrerer chirurgischer Variablen als einzelne Parameter einen entscheidenden Einfluß auf neuropsychologische Leistungsparameter zu haben.

Drei Jahre nach der Operation sind keine Zusammenhänge mehr zwischen den Beeinträchtigungen des verbalen Langzeitgedächtnisses bei einigen Patienten und den neuroradiologischen Befunden bzw. den chirurgischen Operationsparametern zu finden.

Vielmehr zeigen Patienten mit langfristigen Verschlechterungen in den Gedächtnisleistungen im Vergleich zu Patienten, die ihr prä-operatives Niveau halten oder verbessern konnten, häufiger ein ungünstiges Risikoprofil für koronare Herzkrankheiten, wie z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie und Adipositas.

6. Diskussion

6.1. Allgemeines

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Erfassung der neuropsychologischen Folgen einer coronaren Bypass-Operation. Die Studie sollte einen Beitrag zu der Diskussion leisten, welche neuropsychologischen Leistungsverminderungen nach einer coronaren Bypass-Operation auftreten, wie diese sich im Laufe von drei Jahren darstellen, und ob sie sich eher auf Microembolien oder (reversible) Nervenzellschädigungen durch Sauerstoffminderversorgung zurückführen lassen.

Im Folgenden werden die eingangs angeführten Hypothesen diskutiert und abschließend eingeordnet.

6.2. Hypothese 1

Unmittelbar nach der coronaren Bypass-Operation weisen die Patienten ein diffuses neuropsychologisches Beeinträchtigungsmuster auf und sind zudem als depressiv einzustufen.

Die Ergebnisse der Datenanalyse zeigen, daß direkt nach der Operation kognitive Beeinträchtigungen in den Bereichen verbale Lernfähigkeit und verbales Langzeitgedächtnis, sowie tendenziell im logischen Denken und dem Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis für verbales sowie räumliches Material beobachtet werden können.

Defizite bei der verbalen Lernfähigkeit werden mit Läsionen in den limbischen Schleifen an der Medialseite der linken Hemisphäre in Verbindung gebracht, während Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Gedächtnisses eher auf Läsionen im rechten medialen Temporallappen zurückgeführt werden können. (Goldenberg, 1998).

Störungen des Langzeitgedächtnisses bzw. des Konsolidierungsprozesses werden mit der Papezschen Neuronenschleife in Zusammenhang gebracht, die von der Hippokampusformation über den Fornix und die Corpora mamillaria zum Nucleus anterior des Thalamus und von dort über das Cingulum zurück zum Hippokampus verläuft (Schuri, 2000).

Somit spricht das Störungsbild eher für eine diffuse Hirnschädigung als für ein fokales neuropsychologisches Defizit. Unterstützend wurden signifikante Verschlechterungen in den Reaktionszeiten sowie bei der geteilten Aufmerksamkeit eruiert, diese Variablen sind besonders sensitiv für jede Art von Hirnschädigung (Benton, 1986).

Störungen der geteilten Aufmerksamkeit verweisen auf bilaterale Läsionen im präfrontalen Cortex sowie in vorderen Abschnitten des Cingulum; die Reaktionszeiten und damit die Aufmerksamkeitsaktivierung werden vom Hirnstammanteil der formatio reticularis, dem dorsolateralen präfrontalen sowie dem inferioren parietalen Kortex der rechten Hemisphäre, außerdem von intralaminaren und retikulären Thalamuskernen und schließlich vom anterioren Anteil des Gyrus Cinguli bestimmt (Sturm & Zimmermann, 2000).

Unterstützt wird der Befund einer diffusen neuropsychologischen Beeinträchtigung von Ergebnissen von Shaw et al. (1985), die bei 24 Prozent der untersuchten Patienten zum Verlegungszeitpunkt Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit, Gedächtnis, Assoziationslernen und mentaler Kontrolle festgestellt haben.

Auch Harrison et al. (1989) zeigten, daß von den untersuchten 47 Patienten acht Tage nach der Operation etwa 77% bei der motorischen bzw. psychomotorischen Geschwindigkeit sowie dem Lernen einer Wortliste defizitäre Leistungen zeigen.

Ein ähnliches Bild ergibt sich aus den Daten von Newman et al. (2001), zum Verlegungszeitpunkt zeigen über die Hälfte der Patienten neuropsychologische Defizite in den Bereichen Gedächtnis (verbal und räumlich), Aufmerksamkeit und Konzentration sowie Abstraktionsvermögen.

Browne et al. (1999) verweisen auf Aufmerksamkeitsdefizite und Beeinträchtigungen der Lernfähigkeit sowie des Langzeitgedächtnisses ca. eine Woche nach der Operation.

Und schließlich unterstützen Fearn et al. (2001) die Annahme eines diffusen neuropsychologischen Beeinträchtigungsmusters. Die 70 untersuchten Patienten zeigten sich eine Woche nach der Operation bei nahezu sämtlichen erhobenen kognitiven Variablen beeinträchtigt, darunter Reaktionszeiten, Gedächtnis und Aufmerksamkeit.

Bestätigt wurden auch die Erwartungen zur Entwicklung der Depressionswerte.

Eine Woche nach der Operation zeigen sich signifikant erhöhte Depressionswerte bei den Patienten. Diese liegen knapp unter dem kritischen Punktwert von 17 Punkten (15.9) und sind damit als leichte depressive Verstimmungen zu bezeichnen.

Für diese Einschätzung sprechen auch die Ergebnisse der Befindlichkeits-Skala, präoperativ liegen die durchschnittlichen Werte bei einem Prozentrangplatz (PR) von 51, unmittelbar nach der Operation liegen sie bei einem Prozentrangplatz von 63.

Interessanter Weise verändern sich die Werte bei den Frauen nicht so stark wie bei den Männern. Findet sich bei den Männern ein präoperativer PR von 52, der postoperativ bei einem PR von 65 liegt, so steigen die Werte der Frauen nur von einem PR von 49 auf einen PR von 60. Frauen gehen mit den Folgen der Operation eventuell anders um und zeigen sich weniger beunruhigt als Männer.

Beachtet werden muß aber die große Streuung, sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen gibt es schon präoperativ sehr stark erhöhte Depressionswerte, und es gibt auch Patienten, die unmittelbar nach der Operation wieder normale Werte zeigen.

Darüber hinaus konnten die Aussagen von Millar et al. (2001) und McKahn et al. (1997b) bestätigt werden, nach denen unterschieden werden muß zwischen Patienten, die schon vor der Operation als depressiv einzustufen sind und den Patienten, die diese Auffälligkeiten nicht zeigen. Die Patienten der vorliegenden Studie mit präoperativen Befunden zeigen auch nach der Operation erhöhte Werte, während Patienten ohne präoperative Auffälligkeiten auch nach der Operation eher im Normbereich bleiben.

Dies gilt auch für die Entwicklung nach drei Monaten, wie im nächsten Abschnitt noch dargestellt werden wird.

Ein Zusammenhang der Depressionswerte mit den Leistungen in den erfaßten kognitiven Bereichen wurde nicht gefunden, dies bestätigt Ergebnisse von Millar et al. (2000) sowie McKhann et al. (1997b). Sie verwiesen ebenfalls darauf, daß neuropsychologische Defizite nicht allein durch depressive Verstimmungen erklärt werden können.

Es ist aber dennoch zu berücksichtigen, daß Aufmerksamkeitsdefizite sowie verminderte Reaktionszeiten und Beeinträchtigungen der Befindlichkeit andere neuropsychologische Testwerte beeinflussen können.

Insgesamt konnte die Hypothese 1 bestätigt werden. Unmittelbar nach der coronaren Bypass-Operation liegt ein diffuses neuropsychologisches Beeinträchtigungsmuster vor, und die Patienten zeigen erhöhte Depressionswerte bzw. schlechtere Befindlichkeitswerte.

6.3. Hypothese 2

Auch noch nach drei Monaten bestehen neuropsychologische Beeinträchtigungen, vor allem im Bereich Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Die Depressionswerte sollten zurückgegangen sein.

Die Analyse der Testwerte ergab eine signifikante Beeinträchtigung der verbalen Lernfähigkeit. Die Werte im Bereich Aufmerksamkeit haben sich dagegen wieder normalisiert. Sowohl die Reaktionszeiten als auch die geteilte Aufmerksamkeit sind nicht mehr signifikant verändert gegenüber der präoperativen Baseline.

Allerdings streuen die Werte sehr stark, ein bestimmter Anteil der Patienten zeigt auch nach drei Monaten noch ein Aufmerksamkeitsdefizit.

Dies gilt auch für die anderen erfaßten kognitiven Bereiche, in denen nach drei Monaten keine Beeinträchtigungen seitens der Patienten mehr festzustellen sind.

Wie bereits oben dargestellt wurde, wird aber keine detaillierte Einzelfallanalyse durchgeführt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu kognitiven Veränderungen nach einer coronaren Bypass-Operation entsprechen nur zum Teil den Befunden in der aktuellen Literatur.

Borger et al. (2001) fanden nach drei Monaten noch Beeinträchtigungen bei der Lernfähigkeit, dem Gedächtnis sowie der Aufmerksamkeit und der Konzentration.

Diese umfassenden Defizite waren allerdings nur bei den Patienten zu finden, bei denen mehr als zehn Interventionen seitens des Perfusionisten durchgeführt werden mußten, wie bereits im Abschnitt 2.2.2 dargestellt wurde. Die vermehrten Eingriffe führten zu einer erhöhten Zahl von Luftembolien.

Auch Bruggemans, Van Dijk & Huysmans (1995) stellten selbst nach einem halben Jahr noch Beeinträchtigungen in den Bereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Wortflüssigkeit bei den Patienten fest.

In eine ähnliche Richtung verweisen die Ergebnisse von Vanninen et al. (1998). Demnach finden sich drei Monate nach der Operation noch leichte Beeinträchtigungen im Bereich der verzögerten Wiedergabe visuellen Materials sowie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.

Fearn et al. (2001) zeigten, daß die Reaktionszeit im Bereich Aufmerksamkeit nach zwei Monaten noch beeinträchtigt ist, während die Gedächtnisbefunde keine Auffälligkeiten mehr beinhalten.

Bestätigt werden die vorliegenden Befunde von McKhann et al. (1997a).

Sie stellen in ihrer Studie sowohl Gruppenmittelwertsvergleiche als auch Einzelfall-Analysen vor. Die Vergleiche der Gruppenmittelwerte weisen in die gleiche Richtung wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Einen Monat nach der Bypass-Operation liegen noch Beeinträchtigungen des verbalen Gedächtnisses vor, die Aufmerksamkeitswerte sowie alle anderen erfaßten kognitiven Bereiche haben sich normalisiert.

Ähnliches gilt für Harrison et al. (1989). Zwei Monate nach der Operation zeigen 20 Prozent der Patienten noch Defizite beim Lernen einer Wortliste.

Browne et al. (1999) zeigten ebenfalls, daß sich Aufmerksamkeitsdefizite nach drei Monaten zurückgebildet haben, während das Lernen einer Wortliste zu diesem Zeitpunkt noch signifikant schlechter ist als vor der Operation.

Eine kürzlich erschienene Langzeitstudie von Selnes et al. (2003) berichtet dagegen von einer vollständigen Erholung neuropsychologischer Leistungsparameter drei Monate bzw. ein Jahr nach der Operation, zudem wurden keine Unterschiede bezüglich der Entwicklung dieser Parameter zwischen den Bypass-Patienten und der Kontrollgruppe (gleiche Risikofaktoren für coronare Herzkrankheit, aber ohne Operation) gefunden. Leider bilden die Autoren für einige neuropsychologische Tests Gesamtindizes, sie erzeugen außerdem auf der Basis der Kontrollpersonen z-Scores, obwohl diese beispielsweise einer Katheteruntersuchung unterzogen wurden, die bekanntermaßen nicht ohne Risiko für kleine Hirnschädigungen ist. Durch diese und andere statistische Berechnungen könnten neuropsychologische Beeinträchtigungen übersehen worden sein.

Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse bislang erschienener Studien können insgesamt die verschiedenen Patienten- Stichproben sein (Alter, präoperative Krankheiten, Bildung etc.), sowie die diversen Variablen des Operationsverfahren (Filter, Temperatur, Dauer etc.), zudem wurden unterschiedliche Testverfahren eingesetzt.

Wie erwartet liegen die Depressions- und Befindlichkeitswerte nach drei Monaten wieder im Bereich des präoperativen Niveaus und sind darüber hinaus im Vergleich zu einer Normstichprobe als unauffällig zu klassifizieren.

Auch hier gibt es Ausnahmen, einigen Patienten geht es sehr viel besser als vor der Operation, anderen eher schlechter. Es zeigen eher diejenigen Patienten depressive Verstimmungen, die auch schon vor der Operation auffällige Werte aufwiesen.

Zusammen mit den Befunden der Patienten eine Woche nach der Operation (siehe 6.2) sprechen diese Ergebnisse dafür, daß die Operation allein nicht für die Entwicklung einer Depression verantwortlich gemacht werden kann.

Es sei darauf verwiesen, daß jeder Patient individuell mit einem schweren Eingriff wie der Bypass-Operation umgeht und sich auch unterschiedlich davon erholt.

Wichtig ist, daß keine Zusammenhänge zwischen affektiven Beeinträchtigungen und kognitiven Defiziten gefunden wurden, so daß eine Verzerrung der neuropsychologischen Befunde weitgehend ausgeschlossen werden kann.

Die zweite Hypothese konnte somit nur teilweise bestätigt werden.

6.4 Hypothese 3

Nach drei Jahren erreichen die neuropsychologischen Leistungen wieder das Baseline-Niveau, Beeinträchtigungen der Stimmung sollten nicht mehr vorliegen

Nach drei Jahren liegen die Leistungen im Bereich des Langzeitgedächtnisses im Mittel wieder auf dem Niveau des präoperativen Befundes, gleiches gilt für die verbale Lernfähigkeit und für alle anderen erfassten neuropsychologischen Funktionen. Beeinträchtigungen der Stimmung liegen ebenfalls nicht vor.

Allerdings zeigen einige Patienten weiterhin Beeinträchtigungen der Gedächtnisfunktionen, insbesondere im Bereich des Langzeitgedächtnisses.

Auch hier ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse in verschiedenen anderen Studien.

Insgesamt gibt es bisher nur sehr wenige Studien, die überhaupt eine größere Patientenstichprobe über mehrere Jahre untersucht haben.

Zum einen ist da die bereits erwähnte Studie von Newman et al. (2001) zu nennen, die Patienten über fünf Jahre hinweg untersucht haben. Fünf Jahre nach der Operation weisen 42% der Patienten noch neuropsychologische Beeinträchtigungen auf. Auf methodische Mängel wurde bereits verwiesen, fraglich ist auch, ob nicht das fortgeschrittene Alter der Patienten eher für die Ergebnisse verantwortlich gemacht werden kann als die Operation selbst, vor allem, da sich die Leistungen ein halbes Jahr nach der Operation komplett erholt hatten.

Die unter 6.3 erwähnte Studie von Selnes et al. (2003) wurde von den Autoren noch erweitert. Selnes et al. (2005a) untersuchten ihre Patientengruppe drei Jahre nach der Operation erneut, auch um die Ergebnisse von Newman zu überprüfen.

Sie konnten keine Beeinträchtigungen der neuropsychologischen Leistungen der Patienten mehr nachweisen, es gab nach drei Jahren nur eine tendenzielle Verschlechterung der psychomotorischen Geschwindigkeit bei den Patienten mit Bypass-Operation im Vergleich zu den Patienten mit Risikofaktoren für eine coronare Herzkrankheit ohne Operation.

Royter, Bornstein & Russell (2005) verweisen dazu auf die Kritik, dass die nicht-operierten Patienten coronaren Angiographien unterzogen wurden, die einen Risikofaktor für kognitive Defizite darstellen, bedingt durch arteriosklerotische Veränderungen.

Selnes et al. (2005a) führen zwei Studien an, die den Schluß nahe legen, dass andere Aspekte als die Bypass-Operation selbst zu kognitiven Beeinträchtigungen im Laufe von mehreren Jahren bei den Patienten führen. Saxton et al. (2000) konnten zeigen, dass Patienten mit coronarer Herzkrankheit auch ohne Bypass-Operation milde kognitive Beeinträchtigungen zeigen. Knopman et al. (2001) berichten, dass Personen mit Bluthochdruck, Diabetes oder anderen Risikofaktoren für coronare Herzkrankheiten über die Zeit kognitive Beeinträchtigungen entwickeln.

Selnes & McKhann (2005b) selbst erläuterten kürzlich in ihrem umfassenden Übersichtsartikel, dass kurzfristige Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen infolge von multifaktoriellen Zusammenhängen direkt auf die Bypass-Operation zurückzuführen sind, langfristige dagegen eher sekundär auf das hohe Vorkommen von Risikofaktoren für cerebrovaskuläre Krankheiten bei den Kandidaten für eine Bypass-Operation hindeuten. Hier fehlen nach Angaben der Autoren allerdings noch beweisende Studien mit geeigneten Kontrollgruppen.

Die vorliegende Arbeit kann diese Annahme unterstützen, da das Risikoprofil (Diabetes, Bluthochdruck etc.) der Patienten, die langfristige Beeinträchtigungen des Gedächtnisses aufweisen, sich von demjenigen unterscheidet, welches Patienten mit vollständiger Erholung der Gedächtnisbeeinträchtigungen aufweisen.

Somit könnte sich eine umfassende Analyse der Risikofaktoren und insbesondere der Lebensumstände der Patienten nach der Operation (Umstellung der Ernährung, Veränderung der körperlichen Aktivität) lohnen, um die Ursachen der unterschiedlichen Erholungsprofile im Bereich kognitiver Funktionen näher zu ergründen.

Erst kürzlich veröffentlichten McKhann et al. (2005) Ergebnisse, die darauf hinweisen, dass Patienten mit Erkrankungen der Koronararterien schon vor der Operation schlechtere

neuropsychologische Leistungen zeigen als gesunde Kontrollpersonen und somit ganz unabhängig davon, ob sie sich einer Bypass-Operation mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine oder überhaupt einer solchen Operation unterziehen, auch im Langzeitverlauf schlechtere Ergebnisse erzielen als die gesunden Kontrollen.

McKhann et al. (2005) verweisen mit ihrer Studie auf die dringende Notwendigkeit einer Kontrollgruppe, um das tatsächliche Risiko einer Bypass-Operation für die kognitive Leistungsfähigkeit feststellen zu können. Ähnliche Ergebnisse werden von Rosengart et al. (2005) berichtet.

In der vorliegenden Stichprobe dienten die Normen der Erhebungsstichprobe des jeweiligen psychometrischen Verfahrens als Kontrollgruppe. Insbesondere im Bereich des verbalen Gedächtnisses liegen die Leistungen der Patienten zum Zeitpunkt vor der Operation im Normbereich oder sogar darüber (siehe Tabelle 5.1).

Eine Verschlechterung der kognitiven Leistungen bedeutet demnach für die vorliegenden Patienten tatsächlich eine Beeinträchtigung, da sie vor der Operation durchschnittliche Leistungen zeigten. Eine Verzerrung durch prä-operative kognitive Beeinträchtigungen konnte also nicht bestätigt werden.

Dennoch ist der Einschluss einer Kontrollgruppe mit Patienten ohne Erkrankungen der Koronararterien wünschenswert, da diese bezogen auf das Alter, den Bildungsstand etc. besser gematcht werden können als dies durch Normstichproben der psychometrischen Verfahren möglich ist.

Die dritte Hypothese kann damit nur bedingt bestätigt werden, Patienten zeigen einen unterschiedlichen Langzeitverlauf neuropsychologischer Leistungsparameter. Im Mittel erholen sich die Leistungen drei Jahre nach der Operation, ein Großteil der Patienten zeigt aber weiterhin Beeinträchtigungen der Gedächtnisfunktionen. Ein ungünstiges Risikoprofil scheint diese kognitiven Leistungseinbußen mit zu bedingen.

6.5. Hypothese 4

Früh-postoperative neuropsychologische Beeinträchtigungen können den langfristigen Verlauf kognitiver Leistungsfunktionen vorhersagen.

Diese Hypothese konnte bestätigt werden. Patienten mit früh-postoperativen Beeinträchtigungen kognitiver Leistungsparameter zeigen sowohl nach drei Monaten als auch nach drei Jahren weiterhin Beeinträchtigungen. Dies bezieht sich auf das verbale Gedächtnis, die anderen Leistungsparameter haben sich nach drei Monaten erholt und

liegen auch nach drei Jahren auf dem prä-operativen Niveau. Auf eine weitergehende Einzelfall-Analyse wurde verzichtet.

In eine ähnliche Richtung weisen die Ergebnisse von van Dijk et al. (2004). Sie verglichen Patienten, die sich einer Bypass-Operation mit Herzlungenmaschine unterzogen, mit Patienten, die ohne Herzlungenmaschine operiert wurden, bezüglich ihrer kognitiven Leistungen über einen Zeitraum von drei Monaten. Sie konnten zeigen, dass – unabhängig vom Operationsverfahren – frühe post-operative neuropsychologische Beeinträchtigungen als ein Prädiktor für späte (drei Monate nach der Operation) Beeinträchtigungen dienen können.

Insbesondere für die Patienten mit früh-postoperativen neuropsychologischen Beeinträchtigungen ist somit die Aufklärung über die Notwendigkeit der Umstellung von Ernährungs- und Lebensgewohnheiten besonders wichtig, um das vorgeschädigte Gehirn nicht weiter einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheiten und daraus eventuell resultierenden Hirnschädigungen (Embolien durch Arthereosklerose, Sauerstoff-minderversorgung etc.) auszusetzen.

6.6. Hypothese 5

Neuropsychologische Beeinträchtigungen lassen sich eher auf eine diffuse Hirnschädigung zurückführen als auf fokale, durch Micro-Embolien verursachte Läsionen im Zentralen Nervensystem.

Unmittelbar nach der Operation liegen in verschiedenen neuropsychologischen Bereichen Beeinträchtigungen vor. Wie gezeigt wurde, besteht ein Zusammenhang zwischen frischen Läsionen im Gehirn und neuropsychologischen Defiziten im Gedächtnis und der Aufmerksamkeit.

Die weite Streuung der Läsionen und die insgesamt kleinen Volumina deuten eher auf eine diffuse Hirnschädigung hin, zumal die Patienten früh-postoperativ keine schlechteren Leistungen in einer einzelnen neuropsychologischen Domäne zeigen, sondern in mehreren unterschiedlichen Domänen.

Das Beeinträchtigungsmuster drei Monate nach der Operation deutet zunächst eher auf ein fokales neuropsychologisches Defizit hin. Wie bereits im vorherigen Abschnitt dargestellt wurde, kann eine Störung bei der Neubildung verbaler Gedächtnisinhalte auf Läsionen in den limbischen Schleifen an der Medialseite der linken Hemisphäre zurückgeführt werden,

während eine Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses auf eine Schädigung des Papez-Neuronen-Kreises zurückgeht.

Läßt sich dieser Eindruck durch das bildgebende Verfahren der diffusionsgebenden Magnet-Resonanz-Tomographie bestätigen?

Die Befundlage der MRT-Aufnahmen spricht eher gegen ein fokales Defizit. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Befunden drei Monate nach der Operation und der Neuroradiologie finden. Darüber hinaus ließen sich die Auffälligkeiten im MRT, die unmittelbar nach der Operation bei knapp 54% der Patienten deutlich wurden, nach drei Monaten nicht mehr nachweisen.

Es handelt sich also um reversible Diffusionsstörungen. Aus diesem Grund wäre eine Normalisierung sämtlicher neuropsychologischer Testwerte zu erwarten.

Wie kann das persistierende Defizit in den verbalen Gedächtnisleistungen erklärt werden, das bei einem Teil der Patienten auch noch nach drei Jahren zu finden ist?

Zur Beantwortung dieser Frage wurde eine Regressionsanalyse zwischen den neuropsychologischen Ergebnissen im Bereich Gedächtnis und den chirurgischen Variablen berechnet.

Früh-postoperativ scheint es einen multivariaten Zusammenhang zwischen den chirurgischen Parametern und den Beeinträchtigungen im Gedächtnis zu geben.

Insbesondere ist der minimale Hb-Wert während der Herz-Lungen-Maschinen-Zeit interessant, hier ergibt sich ein Zusammenhang zu Verschlechterungen neuropsychologischer Leistungsparameter, insbesondere der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses.

Das Sauerstoff-Angebot (engl. Oxygen-Delivery, DO_2) an das Körpergewebe ist insgesamt von drei Faktoren abhängig: vom Hämoglobin-Wert des Blutes (Hb), vom Sättigungsgrad des Hämoglobins (SaO_2) sowie vom Herz-Minuten-Volumen (CO). Es läßt sich durch folgende Formel berechnen (Deiml, 2001):

$$DO_2 = Hb \times 1,39 \times SaO_2 \times 10 \times CO$$

Die Normwerte liegen bei etwa 1000 ml/min (alle Normwerte nach Deiml, 2001).

Betrachtet man die Hämoglobin-Werte während der Herz-Lungen-Maschinen-Zeit (HLM-Zeit), so fällt auf, daß sie weit unter dem Normalwert von etwa 15 g/dl liegen. Im Mittel liegen die minimalen Hb-Werte bei 7,7 g/dl, mit einem Range von 5,4 bis 10,3 g/dl.

Für die Sättigung kann ein optimaler Wert von 100% (also von 1,0) angenommen werden, da der Sauerstoff-Partialdruck während der HLM-Zeit recht hoch ist. Er liegt bei Personen

zwischen 50 und 80 Jahren normalerweise zwischen 70mmHg und 80mmHg. Während der Operation wird er höher eingestellt, um Minderversorgungen auszuschließen. In der vorliegenden Stichprobe lag er im Mittel bei 216 mmHg (Spanne 127mmHg – 282 mmHg).

Das Herz-Minuten-Volumen liegt postoperativ zwar im Mittel bei 4,9 l/min, die Streuung ist aber auch recht hoch (2,41), die Werte schwanken zwischen 2,7 und 13,9 l/min.

Betrachtet man nun das Sauerstoffangebot bei den einzelnen Patienten, so muß festgestellt werden, daß es um fast die Hälfte unter dem Normalwert liegt. Der Normalwert liegt etwa bei 1000 ml/min, in der untersuchten Stichprobe findet sich ein Mittelwert von 524 ml/min. Die Standardabweichung ist sehr groß (247,23), die Werte schwanken zwischen 255 und 1314 ml/min. Dennoch liegt das Sauerstoffangebot bei den meisten Patienten unter den Normalwerten.

Somit könnte es sich bei dem signifikanten Zusammenhang zwischen Hb-Wert während der Herzlungenmaschinenzeit und der verbalen Lernfähigkeit um einen indirekten Zusammenhang handeln, der in Wahrheit durch das mangelhafte Sauerstoffangebot zustande kommt.

Neben einem ausreichend großen Blutfluß muß auch ein bestimmter Mindestdruck (Perfusionsdruck) vorhanden sein, um eine ausreichende Durchblutung zu gewährleisten.

Die Normwerte für den mittleren arteriellen Druck liegen zwischen 70 und 105 mmHg.

Die Werte der untersuchten Stichprobe liegen im Mittel bei nur 58 mmHg und schwanken zwischen 40 und 70 mmHg. Dieser Perfusionsdruck ist zu niedrig, um eine ausreichende Durchblutung sicherzustellen.

Ganz ähnliche Befunde berichten Hall et al. (1999), die zeigen konnten, daß über 40% der Patienten während der Bypass-Operation eine Beeinträchtigung der cerebralen Perfusion aufweisen und daß diese Patienten in nachfolgenden kognitiven Tests schlechter abschneiden. Allerdings zeigten vor allem die Patienten Perfusionsstörungen, die auch schon präoperativ beeinträchtigt waren. Präoperativ besteht aber kein Zusammenhang mit den neuropsychologischen Testwerten, d.h. vor der Operation sind die Patienten in der Lage die Perfusionsstörungen zu kompensieren, nach der Operation können sie das nicht mehr.

Beeinträchtigungen der Perfusion konnten vor allem in frontalen und temporalen Hirngebieten eruiert werden, so daß Defizite im Bereich Gedächtnis wahrscheinlich sind. Leider wird in dem Artikel nicht deutlich, welche kognitiven Funktionen defizitär sind.

Wichtig zu erwähnen ist zudem, daß vor allem eher „gesunde“ Patienten für die Studie ausgewählt wurden, d.h. Patienten, die vor der Operation einen stabilen Eindruck machten, so daß mit einer vollständigen Datenerhebung gerechnet werden konnte. Es ist anzunehmen, daß die Befundlage schwächerer Patienten noch schlechter gewesen wäre.

Auch in der vorliegenden Arbeit ist eine Selektion nicht sicher auszuschließen. Zwar wurden relativ weite Einschußkriterien gewählt. Dennoch sollte eine hohe Drop-Out-Quote vermieden werden, daher wurden eher Patienten ausgewählt, die einen stabilen Eindruck machten und zudem eine gute Compliance zeigten.

Trotz dieses Vorgehens sind viele Patienten aus der Stichprobe herausgefallen, fünf Patienten sind zudem verstorben und eine Patientin erlitt einen Schlaganfall.

Somit kann ein zu gutes Abschneiden der ausgewählten Patienten weitgehend ausgeschlossen werden, trotzdem ist es wahrscheinlich, daß nicht vollständig untersuchte Patienten, die zum Beispiel direkt von der Intensivstation verlegt wurden, noch größere Leistungseinbußen gezeigt hätten.

Unterstützend zu Hall et al. (1999) können die Befunde von Degirmenci et al. (1998) angeführt werden. Auch sie konnten Perfusionsstörungen nachweisen, vor allem frontal und parietal.

Frontalhirnläsionen, vor allem im dorsolateralen präfrontalen Kortex können zu Gedächtnisdefiziten, z.B. beim freien Abruf einer Geschichte, führen, wie Daum & Mayes (2000) zeigen konnten.

Auch die vorliegende Studie konnte vor allem frontale und parietale Diffusionsstörungen eine Woche nach der Operation aufzeigen. Der signifikante Einfluß eines positiven MRT-Befunds auf die verbale Lernleistung zu diesem Zeitpunkt könnte damit zusammenhängen. Weiter unten wird auf diesen Punkt aber noch einmal kritisch eingegangen werden.

Fearn et al. (2001) verweisen schließlich darauf, daß die regionale cerebrale Sauerstoffsättigung während der Bypass-Operation um etwa 10% abfiel (dies ist bei einer adäquaten Perfusion nicht zu erwarten!), zudem lag der mittlere arterielle Druck mit nur 55mmHg deutlich unter dem Durchschnitt.

Die Folge waren Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite, wobei Fearn et al. einen Zusammenhang zwischen Gedächtnisbefund und Embolienzahl einerseits und zwischen Aufmerksamkeitsdefizit und Perfusionswerten andererseits gefunden haben.

Außerdem fand sich bei der vorliegenden Untersuchung der Aufmerksamkeitswerte ein Zusammenhang mit dem post-operativen Sauerstoffpartialdruck und dem mittleren arteriellen Druck während der Herz-Lungen-Maschinen-Zeit. Darüber hinaus zeigte sich,

daß die Bypass-Zeit zusätzlich eine Rolle spielt. Das verbale Langzeitgedächtnis wird zudem durch die Aorten-Abklemmzeit mit beeinflusst.

Diese Variablen können ebenfalls mit einer Beeinträchtigung der Sauerstoff-Versorgung in Beziehung gesetzt werden.

Faßt man alle diese Befunde zusammen, so kann von einer Sauerstoff- Minderversorgung ausgegangen werden, die vor allem Strukturen des Hippocampus besonders schädigen kann. Der Befund eines persistierenden Gedächtnisdefizits bei einem Großteil der Patienten kann unter anderem damit erklärt werden.

Selbst geringe Schädigungen der Hippocampus-Formation können zu starken Beeinträchtigungen des Gedächtnisses führen.

Früh-postoperativ aufgetretene neuropsychologische Leistungseinbußen sind also multivariat durch verschiedene chirurgische Operationsparameter und damit zusammenhängende vorübergehende Nervenzellschädigungen erklärbar.

Die Zusammenhänge mit den Befunden der diffusionsgewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie können nun folgendermaßen eingeordnet werden:

Bei den eruierten Diffusionsstörungen handelt es sich um vorübergehende Schädigungen der Nervenzellen, die sich nach drei Monaten zurückgebildet haben.

Diese Beeinträchtigungen können auch das diffuse neuropsychologische Störungsbild erklären, das sich eine Woche nach der Operation aufzeigen läßt.

Bei dem direkten Zusammenhang zwischen der verbalen Lernleistung und den Diffusions-Störungen eine Woche nach der Operation handelt es sich wahrscheinlich eher um einen Ausdruck der schon dort bestehenden Hippocampus-Beeinträchtigung als um fokale Schädigungen im frontalen und parietalen Bereich, wie zunächst vermutet.

Es wurde nach einem Zusammenhang zwischen der *Anzahl* der Läsionen und dem Gedächtnisdefizit gesucht. Je mehr Läsionen sich bei den Patienten zeigten, desto stärker war das Gedächtnisdefizit. Dies sagt aber noch nichts über den Ort der Läsion, sondern spricht eher dafür, daß Patienten mit vielen Diffusionsstörungen allgemein unter einer stärkeren diffusen Beeinträchtigung des Gehirns leiden.

Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, daß der Hippocampus stärker beeinträchtigt ist als bei den Patienten ohne diese diffuse Hirnschädigung.

Für diese Sicht spricht auch das Ergebnis, daß die Leistungen im *Langzeitgedächtnis* eine Woche nach der Operation nicht mit einem positiven Befund im MRT erklärt werden

können. Wenn wirklich die Diffusions-Störungen selbst Ursache der Gedächtnisdefizite wären, würde man dies nicht erwarten.

Ein weiterer Hinweis ergibt sich aus der Tatsache, daß die Patienten, die schon vor der Operation einen Herzinfarkt erlitten haben, alle ein persistierendes Gedächtnisdefizit zeigen. Ihr Leistungsniveau liegt zudem unter denen der Patienten ohne einen präoperativen Herzinfarkt.

Zusammen mit den schon vor der Operation bestehenden älteren Hirnschädigungen kann man von einem erhöhten Risiko für diese Patienten ausgehen, weitere Nervenzell-Schädigungen zu erleiden und damit Gedächtnisstörungen zu zeigen.

Auf die MRT-Studie von Toner et al. (1993) wurde schon verwiesen, auch Benedict (1994) macht deutlich, daß durch die chronischen Herzbeeinträchtigungen das ZNS geschädigt werden kann und dadurch präoperative kognitive Defizite bedingt sein können.

Dafür sprechen auch die in diesem Abschnitt weiter oben zitierten Ergebnisse von Hall et al. (1999), die nachweisen konnten, daß vor allem Patienten mit präoperativen Perfusions-Störungen während der Operation Beeinträchtigungen der Perfusion zeigen (vor allem frontal und temporal) und zudem postoperativ stärkere kognitive Beeinträchtigungen aufweisen, die nicht mehr kompensiert werden können.

Gibt es neben den chirurgischen Operationsparametern noch andere Einflussfaktoren auf den Langzeitverlauf neuropsychologischer Leistungsparameter?

Wie gezeigt werden konnte, entscheidet auch das Profil der Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung mit über diesen Langzeitverlauf.

Etwa die Hälfte der Patienten zeigen durchgehend Defizite in den Gedächtnisleistungen. Besonders für diese Patienten ist davon auszugehen, dass sich die Kombination aus einer durch die Operation bedingten Schädigung der Nervenzellen in sensiblen Teilen des Gehirns (hier ist insbesondere der für eine Sauerstoffminderversorgung sehr sensible Hippocampus gemeint) und einem ungünstigen Risikoprofil für weitere Hirnschädigungen (Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus, Hypertonie) negativ auf den Langzeitverlauf kognitiver Funktionen auswirkt.

Die vorliegenden Daten können die Hypothese 5 weitgehend bestätigen.

Ein direkter Zusammenhang zwischen fokalen Diffusions-Störungen und kognitiven Beeinträchtigungen besteht nicht. Zudem sind die Diffusions-Störungen vollständig reversibel, während neuropsychologische Defizite auch noch nach drei Monaten bestehen und sich bei einem Teil der Patienten auch noch drei Jahre nach der Operation zeigen. Die

Befundlage spricht eher für eine Sauerstoff-Minderversorgung, die für die persistierenden Gedächtnisdefizite mit verantwortlich gemacht werden kann.

Somit kann bei den Diffusionsstörungen im MRT von einer Hirnschädigung ausgegangen werden, die zwar eventuell auch durch Micro-Embolien ausgelöst wird, sich dann aber zurückbildet und keinen direkten Zusammenhang mit langfristig untersuchten kognitiven Funktionen erkennen läßt. Gravierendere Auswirkungen entstehen durch einen Sauerstoff-Mangel während der coronaren Bypass-Operation, der vor allem den sensiblen Hippocampus beeinträchtigt. Kommen dann noch Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung wie z.B. Hypertonie und Diabetes mellitus hinzu, besteht ein größeres Risiko für weitere Hirnschädigungen und langfristige Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen.

6.7. Fazit und Ausblick

Es muß unterschieden werden zwischen kurzfristigen und langfristigen Folgen einer coronaren Bypass-Operation, und auch die Ätiologie auftretender neuropsychologischer Beeinträchtigungen ist differenziert zu sehen.

Ergibt sich unmittelbar nach der Operation ein eher diffuses neuropsychologisches Störungsmuster, das vor allem auf chirurgische Operationsparameter zurückzuführen ist, und das von sichtbaren reversiblen Nervenzellstörungen begleitet wird, so bleiben in der Langzeitfolge Gedächtnisbeeinträchtigungen bei einem Großteil der Patienten zurück, die auf eine Hirnschädigung im Bereich der Hippocampus-Formation schließen lassen.

Diese wird zum einen durch die Sauerstoffminderversorgung während der Operation und zum anderen durch ein ungünstiges Risikoprofil für eine koronare Herzerkrankung erklärbar, das eine langfristige Schädigung des Gehirns (z.B. durch Gefäßverschlüsse) mitbedingen kann.

Die Ätiologie der diffusen Diffusions-Störungen eine Woche nach der Operation bleibt unklar, es ist aber nicht auszuschließen, daß Micro-Embolien als Ursache zugrunde liegen.

Unterstützende Befunde aus der neueren Literatur wurden ausführlich aufgeführt, vor allem Rasmussen et al. (2002) konnten erst kürzlich zeigen, daß sich das neuronenspezifische Enolase-Protein (NSE) unmittelbar nach der Operation vermehrt im Blut nachweisen läßt und damit einen Hinweis auf eine Hirnschädigung gibt. Der NSE-Anstieg ist durch Micro-Embolien erklärbar, die den Zellstoffwechsel vorübergehend stören können.

In die gleiche Richtung zeigen die Befunde von Bendzus et al. (2002), wobei Wityk & Restrepo (2002) kritisch anmerken, daß die untersuchten Patienten ein niedriges Risiko-Profil aufwiesen und zudem jünger waren als Patienten anderer Studien. Die schnelle Rückbildung der kognitiven Defizite nach neun Tagen könnte dadurch mitbedingt sein.

Als gravierender hat sich in der vorliegenden Studie eine Sauerstoff-Minderversorgung herausgestellt, die für Gedächtnisstörungen verantwortlich gemacht werden kann, die noch Monate nach der Operation bestehen und auch von den Patienten selbst berichtet werden.

Zudem ist deutlich geworden, wie wichtig die Behandlung bzw. Beseitigung von Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung ist, um langfristige kognitive Beeinträchtigungen zu vermeiden.

Insgesamt besteht noch großer Forschungsbedarf, um eine optimale Versorgung des Patienten sicherzustellen und eine adäquate Aufklärung über bestehende Risiken zu gewährleisten. Vor allem müssen die Befunde der vorliegenden Studie mittels einer Kontrollgruppe überprüft werden, hier wäre vor allem eine ausreichend große Kontrollgruppe mit Patienten ohne ungünstiges Risikoprofil interessant, insbesondere im Hinblick auf die langfristigen Folgen einer koronaren Bypass-Operation.

Darüber hinaus ist über eine detailliertere Analyse der Hippocampusformation nachzudenken, etwa durch feinere Schichtdicken der MRT-Aufnahmen.

Ergänzend sei noch angemerkt, daß Millar et al. (2001) darauf hingewiesen haben, daß vor allem Patienten mit einem bereits präoperativ auffälligen neuropsychologischen Befund nach der coronaren Bypass-Operation kognitive Beeinträchtigungen zeigen.

Allerdings wurde nur der Stroop-Test zur Erfassung kognitiver Defizite herangezogen, so daß der Befund vorsichtig einzuordnen ist.

In der vorliegenden Studie zeigten nur wenige Patienten einen präoperativ unterdurchschnittlichen Wert in der verbalen Lernfähigkeit, eine ausschließliche Beeinträchtigung dieser Patienten nach der Operation läßt sich zudem nicht nachweisen.

Dennoch muß darauf hingewiesen werden, daß Patienten, die bereits vor der Operation Verletzungen des Gehirns aufweisen, ein erhöhtes Risiko haben, nach der Operation neuropsychologische Auffälligkeiten zu zeigen.

Die diffusions-gewichtete Magnet-Resonanz-Tomographie stellt dabei ein sehr nützliches Verfahren dar, sie könnte vor allem in Studien eingesetzt werden, die neue Medikamente zum Schutz von Nervenzellen im Zusammenhang mit der coronaren Bypass-Operation erproben.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende monozentrische Studie (n = 39) untersucht mit einer Spanne von drei Jahren den Langzeitverlauf neuropsychologischer Leistungsparameter nach einer coronaren Bypass-Operation und geht zudem der Ätiologie dieser Verläufe nach, indem kernspintomographischen Veränderungen erfaßt und chirurgische Operationsparameter herangezogen werden.

Es muß unterschieden werden zwischen kurzfristigen und langfristigen Folgen einer coronaren Bypass-Operation, die zudem eine unterschiedliche Ätiologie haben.

Unmittelbar nach der Operation ergibt sich ein diffuses neuropsychologisches Störungsmuster bei den Patienten, begleitet von einer Verschlechterung der Befindlichkeit und erhöhten Depressionswerten. Dieses ist vor allem auf chirurgische Operationsparameter und eine dadurch bedingte eventuelle Sauerstoffminderversorgung zurückzuführen, es wird bei 53% der Patienten von sichtbaren, reversiblen Nervenzellstörungen begleitet, die sehr klein sind und im gesamten Gehirn streuen.

Drei Monate nach der Operation bestehen weiterhin Beeinträchtigungen der verbalen Lernfähigkeit, alle anderen erfassten kognitiven Funktionsbereiche erreichen wieder das Baselinenniveau. Frische Diffusionsstörungen lassen sich im MRT nicht mehr nachweisen.

In der Langzeitfolge bleiben bei einem Großteil der Patienten Gedächtnisbeeinträchtigungen zurück, eine Hirnschädigung im Bereich der Hippocampus-Formation könnte diese Beeinträchtigungen erklären.

Die Schädigung sensibler Hirnregionen wird zum einen durch die Sauerstoffminderversorgung während der Operation und zum anderen durch ein ungünstiges Risikoprofil für eine koronare Herzerkrankung (z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie, Adipositas) erklärbar, das eine langfristige Schädigung des Gehirns (z.B. durch Gefäßverschlüsse) mitbedingen kann.

Zudem können früh-postoperative neuropsychologische Beeinträchtigungen des verbalen Gedächtnisses den langfristigen Verlauf dieser kognitiven Leistungsfunktion vorhersagen.

Die Ätiologie der diffusen Diffusions-Störungen eine Woche nach der Operation bleibt unklar, es ist aber nicht auszuschließen, daß Micro-Embolien als Ursache zugrunde liegen.

Langfristig ist die Behandlung bzw. Beseitigung von Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit wichtig, um vorgeschädigte Hirnbereiche vor weiteren Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen zu schützen.

8. Literaturverzeichnis

1. Arnold, D.L., Matthews, D.M., Francis, G., Antel, J. (1990). Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain in vivo in the evaluation of multiple sclerosis: assessment of the load of disease. *Magn Reson Med*, 1, 154-159.
2. Arrowsmith, J.E., Harrison, M.J., Newman, S.P., Stygall, J., Timberlake, N., Pugsley, W.B. (1998). Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: a randomized trail of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke*, 29, 2357-2362.
3. Baddeley, A. (1986): *Working Memory*. Oxford: Claredon Press.
4. Barbut, D., Yao, F.S., Hager, D.N., Kavanaugh, P., Trifiletti, R.R., Gold, J.P. (1996). Comparison of transcranial doppler ultrasonography and transesophageal echocardiography to monitor emboli during coronary artery bypass surgery. *Stroke*, 27, 87-90.
5. Bendszus, M., Reents, W., Franke, D., Müllges, W., Babin-Ebell, J., Koltzenburg, M., Warmuth-Metz, M., Solymosi, L. (2002). Brain damage after coronary artery bypass grafting. *Arch Neurol*, 59, 1090-1095.
6. Benedict, R.H. (1994). Cognitive function after open-heart surgery: are postoperative neuropsychological deficits caused by cardiopulmonary bypass? *Neuropsychol Rev*, 4, 223-255.
7. Benton, A.L. (1986). Reaction time in brain disease: some reflections. *Cortex*, 22, 129-140.
8. Borger, M.A., Peniston, C.M., Weisel, R.D., Vasiliou, M., Green, R.E., Feindel, C.M. (2001). Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 121, 743-749.
9. Bortz, J. (1999): *Statistik für Sozialwissenschaftler* (5. Auflage). Berlin: Springer.
10. Braekken, S.K., Reinvang, I., Russel, D., Brucher, R., Svennevig, J.L. (1998). Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass grafting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65, 573-576.
11. Browne, S.M., Halligan, P.W., Wade, D.T., Taggart, D.P. (1999). Cognitive performance after cardiac operation: implications of regression toward the mean. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 117, 481-485.
12. Browne, S.M., Halligan, P.W., Wade, D.T., Taggart, D.P. (2003). Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126, 1061-1064.

13. Bruggemans, E.F., Van Dijk, J.G., Huysmans, H.A. (1995). Residual cognitive dysfunctioning at 6 months following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 9, 636-643.
14. Bühl, A. & Zöfel, P. (1994): SPSS für Windows Version 6: Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse. Bonn, Paris: Addison-Wesley.
15. Daum, I. & Mayes, A.R. (2000). Memory and executive function impairments after frontal or posterior cortex lesions. *Behav Neurol*, 12, 161-173.
16. Deiml, Rudolf (2001): Ausgewählte Themen zur operativen Intensivmedizin: ein praxisorientierter Leitfaden für Fachpflegepersonal der Anästhesiologie und Intensivmedizin und ärztliche Berufsanfänger/innen. 3.Auflage. Hamburg.
17. Degirmenci, B., Durak, H., Hazan, E., Karabay, O., Derebek, E., Yilmaz, M., Ozbilek, E., Oto, O. (1998). The effect of coronary artery bypass surgery on brain perfusion. *J Nucl Med*, 39, 587-591.
18. Ebert, A.D., Walzer, T.A., Huth, C., Herrmann, M. (2001). Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 15, 15-19.
19. Fearn, S.J., Pole, R., Wesnes, K., Faragher, E.B., Hooper, T.L., McCollum, C.N. (2001). Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 121, 1150-1160.
20. Goldenberg, G. (1998): Neuropsychologie. Grundlagen, Klinik, Rehabilitation. 2.Auflage. München: Urban Fischer.
21. Goto, T., Baba, T., Honma, K., Shibata, Y., Arai, Y., Uozumi, H., Okuda, T. (2001). Magnetic resonance imaging and postoperative neurologic dysfunction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 72, 137-142.
22. Härtling, C., Markowitsch, H.J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., Kessler, J. (Hrsg.) (2000): Wechsler-Gedächtnistest – Revidierte Fassung; deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale. Bern: Huber.
23. Hall, R.A., Fordyce, D.J., Lee, M.E., Eisenberg, B., Lee, R.F., Holmes, J.H. 4th, Campell, W.G. (1999). Brain SPECT imaging and neuropsychological testing in coronary artery bypass patients. *Ann Thorac Surg*, 68, 2082-2088.
24. Hammon, J.W. Jr., Stump, D.A., Kon, N.D., Cordell, A.R., Hudspeth, A.S., Oaks, T.E., Brooker, R.F., Rogers, A.T., Hilbawi, R., Coker, L.H., Troost, B.T. (1997). Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 63, 1613-1618.
25. Harrison, M.J., Scheidau, A., Ho, R., Smith, P.L., Newman, S., Treasure, T. (1989). Cerebrovascular disease and functional outcome after coronary artery bypass surgery. *Stroke*, 20, 235-237.

26. Hartje, W. & Poeck, K. (1997): Klinische Neuropsychologie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
27. Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993): Allgemeine Depressions Skala (ADS). Weinheim: Beltz Test Gesellschaft mbH.
28. Horn, W. (1983): Leistungsprüfsystem L-P-S. Handanweisung. 2. Auflage. Göttingen: Hogrefe. Verlag für Psychologie.
29. Kaltenbach, M. (2000): Kardiologie kompakt. Darmstadt: Steinkopff.
30. Kerkhoff, G. (2000): Räumlich-perzeptive, räumlich-kognitive, räumlich-konstruktive und räumlich-topographische Störungen. In: Sturm, W. Herrmann, M., Wallesch, C.W. (Hrsg.): Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie. Lisse, The Netherlands: Swets & Zeitlinger Publishers.
31. Knopman, D., Boland, L.L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., McGovern, P., Folsom, A.R., Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) Study Investigators (2001). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, 56, 42-48.
32. Kohn, A. (2002). Magnetic resonance imaging registration and quantitation of the brain before and after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*, 73, 363-365.
33. Mahanna, E.P., Blumenthal, J.A., White, W.D., Croughwell, N.D., Clancy, C.P., Smith, L.R., Newman, M.F. (1996). Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 61, 1342-1347.
34. Mallik, S., Krumholz, H.M., Lin, Z.Q., Kasl, S.V., Mattera J.A., Roumain, S.A., Vaccarino, V. (2005). Patients with depressive symptoms have lower health status benefits after coronary artery bypass surgery. *Circulation*, 111, 271-277.
35. McKhann, G.M., Goldsborough, M.A., Borowicz, L.M. Jr., Selnes, O.A., Mellits, E.D., Enger, C., Quaskey, S.A., Baumgartner, W.A., Cameron, D.E., Stuart, R.S., Gardner, T.J. (1997a). Cognitive outcome after coronary artery bypass: a one year prospective study. *Ann Thorac Surg*, 63, 510-515.
36. McKhann, G.M., Borowicz, L.M., Goldsborough, M.A., Enger, C., Selnes, O.A. (1997b). Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *The Lancet*, 349, 1282-1284.
37. McKhann, G.M., Grega, M.A., Borowicz, L.M., Bailey, M.M., Barry, S.J., Zeger, S.L., Baumgartner, W.A., Selnes, O.A. (2005). Is there cognitive decline 1 year after CABG? A comparison with surgical and nonsurgical controls. *Neurology*, 65, 991-999.
38. Millar, K., Asbury, A.J., Murray, G.D. (2001). Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 86, 63-67.

39. Mora, C.T. (1995): Cardiopulmonary bypass. Principles and techniques of extracorporeal circulation. Berlin Heidelberg: Springer.
40. Murkin, J.M., Newman, S.P., Stump, D.A., Blumenthal, J.A. (1995). Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 59, 1289-1295.
41. Murkin, J.M., Stump, D.A., Blumenthal, J.A., McKahn, G. (1997). Defining dysfunction: Group means versus incidence analysis – A statement of consensus. *Ann Thorac Surg*, 64, 904-905.
42. Mutch, W.A., Ryner, L.N., Kozlowski, P., Scarth, G., Warrian, R.K., Lefevre, G.R., Wong, T.G., Thiessen, D.B., Girling, L.G., Doiron, L., McCudden, C., Saunders, J.K. (1997). Cerebral hypoxia during cardiopulmonary bypass: a magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg*, 64, 695-701.
43. Newman, M.F., Kirchner, J.L., Phillips-Bute, B., Gaver, V., Grocott, H., Jones, R.H., Mark, D.B., Reves, J.G., Blumenthal, J.A. (2001). Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 344, 395-402.
44. Nollert, G., Möhnle, P., Tassani-Prell, P. (1995). Postoperative neuropsychological dysfunction and cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 43, 260-264.
45. Oswald, W.D. & Fleischmann, U.M. (1995): Nürnberger – Alters – Inventar (NAI). 3.Auflage. Göttingen: Hogrefe. Verlag für Psychologie.
46. Prosiegel, M. (1998): Neuropsychologische Störungen und ihre Rehabilitation. 2. Auflage. München usw.: Pflaum.
47. Pugsley, W., Klinger, L., Paschalis, C., Treasure, T., Harrison, M., Newman, S. (1994). The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke*, 25, 1393-1399.
48. Rasmussen, L.S., Christiansen, M., Hansen, P.B., Moller, J.T. (1999). Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand*, 43, 495-500.
49. Rasmussen, L.R., Christiansen, M., Eliassen, K., Sander-Jensen, K., Moller, J.T. (2002). Biochemical markers for the brain damage after cardiac surgery – time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 46, 547-551.
50. Reiser, M. & Semmler, W. (Hrsg.) (2002): Magnetresonanztomographie. 3. Auflage. Berlin: Springer.
51. Reitan, R.M. (1956): Trail Making Test. Manual for administration, scoring and interpretation. Indianapolis: Indiana University Press.

-
52. Restrepo, L., Wityk, R.J., Grega, M.A., Borowicz, L.M., Barker, P.B., Jacobs, M.A., Beauchamp, N.J., Hillis, A.E., McKhann, G.M. (2002). Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting surgery. *Stroke*, 33, 2909-2915.
53. Roach, G.W., Kanchuger, M., Mora-Mangano, C. (1996). Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med*, 335, 1857-1863.
54. Rohen, J.W. (1990): Funktionelle Anatomie des Menschen. 6.Auflage. Stuttgart: Schattauer.
55. Rosengart, T.K., Finnin, E.B., Wolfe, P., Cashy, J., Hahn, E., Marymont, J., Sanborn, T. (2005). Neurocognitive functioning in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery or percutaneous coronary intervention: evidence of impairment before intervention compared with normal controls. *Ann Thorac Surg*, 80, 1327-1334.
56. Royter, V., Bornstein, N.M., Russell, D. (2005). Coronary artery bypass grafting (CABG) and cognitive decline: a review. *J Neurol Sci*, 229-230, 65-67.
57. Russell, D. & Bornstein, N.M. (2005). Methods of detecting potential causes of vascular cognitive impairment after coronary artery bypass grafting. *J Neurol Sci*, 229-230, 69-73.
58. Saxton, J., Ratcliff, G., Newman, A., Belle, S., Fried, L., Yee, J., Kuller, L. (2000). Cognitive test performance and presence of subclinical cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Neuroepidemiology*, 19, 312-319.
59. Schmidt, R., Fazekas, F., Offenbacher, H., Mächler, H., Freidl, W., Payer, F., Rigler, B., Harrison, M.I.G., Lechner, H. (1993). Brain magnetic resonance imaging in coronary artery bypass grafts: A pre- and postoperative assessment. *Neurology*, 43, 775-778.
60. Schuri, U. (2000): Gedächtnisstörungen. In: Sturm, W. Herrmann, M., Wallesch, C.W. (Hrsg.): Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie. Lisse, The Netherlands: Swets & Zeitlinger Publishers.
61. Selnes, O.A., Grega, M.A., Borowicz, L.M., Royall, R.M., McKhann, G.M., Baumgartner, W.A. (2003). Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg*, 75, 1377-1386.
62. Selnes, O.A., Grega, M.A., Borowicz, L.M., Barry, S., Zeger, S., Baumgartner, W.A., McKhann, G.M. (2005a). Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: a comparison of on-pump coronary artery bypass graft surgery and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg*, 79, 1201-1209.
63. Selnes, O.A. & McKhann, G.M. (2005b). Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann Neurol*, 57, 615-621.

-
64. Shaw, P.J., Bates, D., Cartlidge, N.E.F., Heaviside, D., Julian, D.G., Shaw, D.A. (1985). Early neurological complications of coronary artery bypass surgery. *Br Med J*, 291, 1364-1387.
65. Shaw, P.J., Bates, D., Cartlidge, N.E.F., French, J.M., Heaviside, D., Julian, D.G., Shaw, D.A. (1987a). Long-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: a six month follow-up study. *Q J Med*, 239, 259-268.
66. Shaw, P.J., Bates, D., Cartlidge, N.E.F., French, J.M., Heaviside, D., Julian, D.G., Shaw, D.A. (1987b). Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke*, 18, 700-707.
67. Smith, P.L., Treasure, T., Newman, S.P. (1986). Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. *Lancet*, 1, 823-825.
68. Sturm, W., Willmes, K., Horn, W. (1993): Leistungsprüfsystem für 50 - 90jährige (LPS 50+). Handanweisung. Göttingen: Hogrefe. Verlag für Psychologie.
69. Sturm, W. & Zimmermann, P. (2000): Aufmerksamkeitsstörungen. In: Sturm, W. Herrmann, M., Wallesch, C.W. (Hrsg.). *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie*. Lisse, The Netherlands: Swets & Zeitlinger Publishers.
70. Sylivris, S., Levi, C., Matalanis, G., Rosalion, A., Buxton, B.F., Mitchell, A., Fitt, G., Harberts, D.B., Saling, M.M., Tonkin, A.M. (1998). Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 66, 1674-1678.
71. Toner, I., Hamid, S.K., Peden, C.J. (1993). Magnetic resonance imaging and P300 (event-related auditory evoked potentials) in the assessment of postoperative cerebral injury following coronary artery bypass graft surgery. *Perfusion*, 8, 321-329.
72. Toner, I., Peden, C.J., Hamid, S.K., Newman, S., Taylor, K.M., Smith, P.L.C. (1994). Magnetic resonance imaging and neuropsychological changes after coronary artery bypass graft surgery: preliminary findings. *J Neurosurg Anesthesiol*, 6, 163-169.
73. Toner, I., Taylor, K.M., Newman, S., Smith, P.L. (1996). Cerebral functional deficit in cardiac surgical patients investigated with p300 and neuropsychological tests. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 46, 243-251.
74. Treasure, T., Smith, P.L., Newman, S., Schneidau, A., Joseph, P., Ell, P. (1989). Impairment of cerebral function following cardiac and other major surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 3, 216-221.
75. Van Dijk, D., Keizer, A.M., Diephuis, J.C., Durand, C., Vos, L.J., Hijman, R. (2000). Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 120, 632-639.

-
76. Van Dijk, D., Moons, K.G.M., Keizer, A.M.A., Jansen, E.W.L., Hijman, R., Diephuis, J.C., Borst, C., de Jaegere, P.P.T., Grobbee, D.E., Kalkman, C.J. (2004). Association between early and three month cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *Heart*, 90, 431-434.
77. Vanninen, R., Äikiä, M., Könönen, M., Partanen, K., Tulla, H., Hartikainen, P., Partanen, J., Manninen, H., Enberg, P., Hippeläinen, M. (1998). Subclinical cerebral complications after coronary artery bypass grafting – Prospective analysis with magnetic resonance imaging, quantitative electroencephalography and neuropsychological assessment. *Arch Neurol*, 55, 618-627.
78. Vik, A., Brubakk, A.O., Rinck, P.A., Sande, E., Levang, O.W., Sellevold, O. (1991). MRI: a method to detect minor brain damage following coronary bypass surgery? *Neuroradiology*, 33, 396-398.
79. Waldeyer, A. & Mayet, A. (1986): Anatomie des Menschen. Zweiter Teil: Kopf und Hals, Auge, Ohr, Gehirn, Arm, Brust. 15. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter.
80. Walzer, T., Herrmann, M., Wallesch, C.W. (1997). Neuropsychological disorders after coronary bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62, 644-648.
81. Wechsler, D. (1987): Wechsler Memory Scale – Revised. London: The Psychological Corporation.
82. Wink, K. (2001): Koronare Herzkrankheit – Übersicht und Leitfaden. Ratingen: pvv.
83. Wityk, R.J. & Restrepo, L. (2002). Cardiac surgery and magnetic resonance imaging of the brain. *Arch Neurol*, 59, 1074-1075.
84. Wong, C.H., Rooney, S.J., Bonser, R.S. (1999). S-100 β release in hypothermic circulatory arrest and coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg*, 67, 1911-1914.
85. Zerssen, D.v. (1976): Die Befindlichkeitsskala. Aus: Klinische Selbstbeurteilungsskalen (KSb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informations-System (PSYCHIS München). Weinheim: Beltz Test Gesellschaft mbH.
86. Zimmermann, P. & Fimm, B. (1993): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Version 1.02c. Handbuch. Würselen: Psytest.

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Durchschnittliche Werte im Trail Making Test B für die vier Untersuchungszeitpunkte_____	46
Abb. 2	Durchschnittliche Werte im ADS-K für die vier Untersuchungszeitpunkte_____	48
Abb. 3	Durchschnittliche Werte in der Wortliste sofort für die vier Untersuchungszeitpunkte _____	50
Abb. 4	Durchschnittliche Werte in der Wortliste verzögert für die vier Untersuchungszeitpunkte _____	50
Abb. 5a	Veränderung der Wortliste sofort (Prozentrang) drei Monate nach der Operation pro Patient im Vergleich zur prä-operativen Baseline_____	51
Abb. 5b	Veränderung der Wortliste sofort (Prozentrang) drei Jahre nach der Operation pro Patient im Vergleich zur prä-operativen Baseline_____	51
Abb. 6a	Veränderung der Wortliste verzögert (Prozentrang) drei Monate nach der Operation pro Patient im Vergleich zur prä-operativen Baseline_____	52
Abb. 6b	Veränderung der Wortliste verzögert (Prozentrang) drei Jahre nach der Operation pro Patient im Vergleich zur prä-operativen Baseline_____	52
Abb. 7	Verbales Langzeitgedächtnis: Regressionsgerade zwischen der Veränderung zum Verlegungszeitpunkt (Diff. U2U1) und drei Jahre nach der Operation (Diff. U4U1)_____	53
Abb. 8	Anzahl der Läsionen aufgeschlüsselt nach Patienten_____	58
Abb. 9	Gesamtvolumen (in mm ³) und Anzahl der Läsionen je nach Patient _____	59
Abb. 10	Veränderung der verbalen Lernfähigkeit eine Woche nach der Operation bei Patienten mit bzw. ohne frische Läsionen im MRT _____	64

10. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Übersicht über die eingesetzten Testverfahren	37
Tab. 2	Aufschlüsselung der Drop-out-Patienten	38
Tab. 3	Patientenstichprobe - demographische Merkmale	41
Tab. 4	Testwerte prä-operativ (U1), bei Verlegung (U2), 3 Monate (U3) und drei Jahre (U4) nach der Operation	47
Tab. 5	Klinische Variablen und intra- bzw. postoperative Verlaufsvariablen	55
Tab. 6	Übersicht über die prä-operativen Läsionen im MRT	56
Tab. 7	Lokalisation der frischen Läsionen unmittelbar nach der Operation	57
Tab. 8	Langzeitfolgen gesundheitlicher Risikofaktoren für den neuropsychologischen Leistungsparameter verbales Langzeitgedächtnis	63

11. Anhang

Neuropsychologischer Test	Zeitpunktvergleich per	Paarvergleiche per
Trail Making Test A	Varianzanalyse mit Meßwiederholung	t – Test
Trail Making Test B	Friedmann – Test	Wilcoxon – Test
Wortliste sofortige Wiedergabe	Varianzanalyse mit Meßwiederholung	t – Test
Wortliste verzögerte Wiedergabe	Friedmann – Test	Wilcoxon – Test
Wortliste Summe	Varianzanalyse mit Meßwiederholung	t – Test
Zahlenspanne vorwärts	Varianzanalyse mit Meßwiederholung	t – Test
Zahlenspanne rückwärts	Friedmann – Test	Wilcoxon – Test
Corsi Blocktapping vorwärts	Varianzanalyse mit Meßwiederholung	t – Test
Corsi Blocktapping rückwärts	Friedmann – Test	Wilcoxon – Test
Leistungsprüfsystem Test 3	Varianzanalyse mit Meßwiederholung	t – Test
Leistungsprüfsystem Test 9	Varianzanalyse mit Meßwiederholung	t – Test
Befindlichkeits-Skala	Varianzanalyse mit Meßwiederholung	t – Test
Allgemeine Depressionsskala	Friedmann – Test	Wilcoxon – Test
Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung: Geteilte Aufmerksamkeit	Varianzanalyse mit Meßwiederholung	t – Test

Die eingesetzten neuropsychologischen Tests und die statistischen Verfahren zur Berechnung der kognitiven Leistungsveränderungen (s. Verweis auf Seite 44)

Zeitpunktvergleich per = Vergleich über alle Testzeitpunkte

Paarvergleiche per = Vergleich zwischen zwei Testzeitpunkten

12. Danksagung

Bei Herrn Professor H.C. Diener bedanke ich mich für die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Studie und für seine wertvollen Ratschläge. Aufkommende Fragen konnte ich jederzeit mit ihm besprechen.

Ich bedanke mich ausdrücklich bei Herrn Dr. Wilhelm für die intensive Betreuung und die freundliche Unterstützung. Er konnte mich immer wieder ermutigen und hat mir die Arbeit mit seiner fachkompetenten Beratung sehr erleichtert.

Mein Dank gilt außerdem der Abteilung der Neuroradiologie, insbesondere Herrn Dr. Wehl und Herrn Dr. Schlamann, für die gute Zusammenarbeit.

Desweiteren danke ich der Abteilung der Thoraxchirurgie, insbesondere Herrn Dr. Knipp, für die gute Kooperation bei der Patientenrekrutierung und die freundliche Unterstützung bei der Interpretation der medizinischen Zusammenhänge.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben. Dies gilt vor allem meinen Eltern, Angelika und Winfried Matatko, die mir das Studium erst ermöglicht haben und immer eine große Stütze für mich sind.

13. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Nadine Matatko
Wohnort	Bochum
Geburtsdatum	01.03.1978
Geburtsort	Witten
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	Ledig

Ausbildung

1988 - 1997	Albert-Martmöller-Gymnasium	Witten
Juni 1997	Abitur	
Oktober 1997	Aufnahme des Studiums der Psychologie an der Ruhr Univeristät	Bochum
Oktober 1999	Vordiplom der Psychologie	
Februar / März 2000	Praktikum am Universitätsklinikum	Essen
April / Mai 2001	Praktikum in der Entwicklungsgruppe Klinische Neuropsychologie (EKN)	München
Juni 2001 bis September 2002	Studentische Hilfskraft an der Ruhruniversität in der Biopsychologie	Bochum
April 2003	Diplom der Psychologie	
Dezember 2002 bis September 2003	Studentische Hilfskraft an der Fachklinik Rhein/Ruhr	Essen
Mai 2003 bis Oktober 2003	Hospitation in der Neurologie am Universitätsklinikum	Essen
November 2003 bis April 2005	Doktoranden-Stipendiatin in der Neurologie am Universitätsklinikum	Essen
Ab Mai 2005	Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin	Bochum
Juni 2005 bis April 2006	Klinisches Jahr in der Psychiatrie des Philippus-Stift	Essen
Ab November 2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Neurologie am Universitätsklinikum	Essen
Ab März 2006	Ausbildung zur Psychologischen Schmerztherapeutin	Bochum

